

- 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).

I. Die *Feststellung des Tabakkonsums*, wie er von den staatlichen statistischen Ämtern aus dem Import oder den zur Steuer gemeldeten Zahlen angegeben wird, genügt für die medizinische Bewertung noch nicht, da dies Pauschalzahlen sind und die Konsumenten ja nach Alter und Geschlecht ganz verschieden intensiv daran beteiligt sind. Für viele Erwachsene ist der Verbrauch wesentlich höher als der Statistikdurchschnitt pro Person, welcher die nichtrauchenden Kinder und unter den Erwachsenen die nicht oder nur wenig rauchenden Frauen miteinbezieht.

Wir haben deshalb für die *Schweiz* die *heutigen Rauchergewohnheiten* durch mehrere Enquêtes 1956 bis 1958 ermittelt. In Tabelle 1 sind die Zahlen festgehalten, die sich aus einer Befragung von etwa 4000 Ärzten von über 30 Jahren [1], von 3266 Angestellten und Arbeitern beiderlei Geschlechts im Alter zwischen 20 bis 65 Jahren einer großen chemischen Fabrik [2], dann von 1000 männlichen Arbeitern im gleichen Alter einer zweiten Fabrik der chemischen Industrie [3], ferner von 1615 Studierenden der Universität Basel zwischen 18 und 35 Jahren [4], von 1500 erwachsenen Patienten beiderlei Geschlechts der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Basel [5] und endlich von 1638 über 18-jährigen Einwohnern einer Landgemeinde im schweizerischen Mittelland [6] ergeben haben.

Als Nichtraucher gelten nach internationaler Definition Personen, die weniger als 30 Zigaretten im Monat, das heißt durchschnittlich weniger als 1 g Tabak im Tag rauchen, also auch Gelegenheitsraucher, nicht nur Nieraucher, Raucherkategorie I umfaßt Personen mit Tageskonsum von 1 bis 9 Zigaretten, Kategorie II von 10 bis 19, Kategorie III von 20 bis 34 und Kategorie IV von 35 und mehr Zigaretten täglich. Eine Zigarre wurde gleich gesetzt mit 5 Zigaretten, 1 Stumpfen 3 Zigaretten, 1 Pfeife Tabak 2½ Zigaretten.

Tabelle 1 Jetziger Tabakkonsum verschiedener Berufsgruppen der Schweiz mit Einordnung in Nichtraucher (0) und Raucherkategorien I-IV.

Männer	Total	Rauchergruppen in %					Starke Raucher II-IV
		0	I	II	III	IV	
Ärzte	3736	38,9	22,6	19,6	16,1	2,8	38,5
Poliklinik-Patienten	1000	37,4	16,8	23,5	20,0	2,3	45,8
Personal Chem. Fabrik	2395	31,7	17,0	33,4	16,5	1,4	51,3
Arbeiter Chem. Fabrik	984	22,2	21,3	33,3	17,5	0,7	56,5
Landgemeinde							
Nichtlandwirte	513	40,3	18,1	17,6	19,5	4,5	41,6
Landwirte	309	53,0	21,4	10,7	9,4	5,5	25,6
Studenten	848	45,4	26,2	19,4	8,4	0,6	28,4
Frauen							
Ärztinnen	359	77,4	13,6	4,5	4,5	—	9,0
Poliklinik-Patientinnen	500	86,6	7,4	4,6	1,4	—	6,0
Personal Chem. Fabrik	871	68,1	23,5	7,7	0,7	—	8,4
Landgemeinde	813	96,3	2,2	1,5	1,5	—	1,5
Studentinnen 18-35 J.	167	73,1	23,9	3,0	—	—	3,0

Die Zahl der *Nichtraucher* umfaßt bei erwachsenen Männern heute noch rund ein Drittel aller Personen, bei Arbeitern knapp ein Viertel, bei Landwirten und Studenten fast die Hälfte. Stärkere Raucher (Gruppe II–IV mit über zehn Zigaretten pro Tag) sind durchschnittlich fast die Hälfte aller Personen unserer männlichen Bevölkerung, weniger bei Landwirten und Studenten. Ganz intensive Raucher mit einem Konsum von mehr als 35 Zigaretten täglich, also Kettenraucher, sind in der Schweiz selten, zwischen 1 bis 5%, auch bei den Arbeitern nur um 1%. Bei den *Frauen* überwiegen auch jetzt noch die Nichtraucher ganz ausgesprochen, rund drei Viertel der weiblichen Erwachsenen sind *Nichtraucher*, auf dem Land 96%. Dabei ist die Mehrzahl der rauchenden Frauen nurmehr als leichte Raucherinnen zu bezeichnen. Kettenraucherinnen fehlten in den untersuchten Kategorien praktisch ganz. Besonders ist zu erwähnen, daß beim weiblichen Geschlecht sich der Tabakkonsum fast ausschließlich auf Zigaretten beschränkt (98%).

Unter den *Tabaksorten* dominiert heute im Konsum die *Zigarette*. In der Schweiz ist die Zigarettenproduktion vom Jahre 1924 mit 500 Millionen Stück (à 1 g Tabak) angestiegen bis 1941 auf 2954 Millionen und bis 1955 auf 8387 Millionen, 1960 auf 10909 Millionen Stück pro Jahr, also um das 20fache innerhalb der letzten 35 Jahre. Der Zigarren- und Stumpfenkonsum hat dagegen leicht abgenommen und ebenso der Konsum von Pfeifentabak. Die Zigarrenproduktion in der Schweiz betrug 1935 432 Millionen, 1941 614 Millionen, 1955 514 Millionen und 1960 492 Millionen Stück (inkl. Stumpfen), diejenigen an Pfeifentabak 1925 2680 Tonnen, 1941 2775 Tonnen, 1955 2119 Tonnen und 1960 1967 Tonnen, das heißt 1967 Millionen Gramm Tabak. Die Kopfquote des Verbrauchs in der Schweiz ist nach Angaben des Eidgenössischen Statistischen Amtes 1960 für Zigaretten 1772 Stück, für Stumpfen, Zigarren 89 Stück. In der Deutschen Bundesrepublik und Berlin-West ist der Zigarettenverbrauch von 1950 mit 25,1 Milliarden Stück angestiegen bis zum Jahre 1960 auf 66,8 Milliarden Stück, auf den Kopf der Bevölkerung berechnet vom Jahre 1932/33 mit 489 Stück auf 1217 Zigaretten im Jahr 1960.

Aus unseren Erhebungen geht hervor, daß sich bei den Männern der Schweiz unter allen Rauchern zwischen 70 bis 85% *Zigarettenraucher* finden, daß die Zigarren- und Stumpfenraucher noch 8 bis 16% umfassen, die Pfeifenraucher 3 bis 8% (mit Ausnahme der kleinen Gruppe der Landwirte, bei denen die Stumpfenraucher mit 35%, die Pfeifenraucher mit 16%, die Zigarrenraucher mit 4% und die Gemischt-Raucher [Pfeifen und Stumpfen] mit noch weiteren 20%, zusammen 75% einen viel wesentlicheren Anteil als die Zigaretten ausmachen). Tabelle 2 orientiert über die Art des Tabakkonsums bei den einzelnen Bevölkerungsgruppen.

Das *Inhalieren des Tabakrauchs* wurde in 47 bis 65% aller Raucher angegeben. Die starken Raucher inhalieren häufiger als die leichten Raucher und ebenso die jüngeren Personen mehr als die älteren über 45 Jahre. Tabelle 2 zeigt die

Ziffern bei den verschiedenen Berufen und gleichzeitig auch die Angaben über *Filtergebrauch*. Filter werden bei den Zigarettenrauchern heute *zunehmend mehr* verwendet, in $\frac{2}{3}$ bis $\frac{3}{4}$ des Zigarettenkonsums. Die Angabe der Ärzte mit 48% Filtergebrauch geht auf das Jahr 1956 zurück und wäre heute wohl bereits höher.

Der Tabakkonsum setzt gewohnheitsmäßig nach den uns gemachten Angaben mehrheitlich zwischen dem 18. bis 20. Lebensjahr ein, steigt dann an bis zu einem Maximum, das mit dem 30. Lebensjahr durchschnittlich erreicht

Tabelle 2 Rauchergewohnheiten verschiedener Bevölkerungsgruppen in der Schweiz.

Tabaksorten in %					Bevölkerungs- gruppe	Inhalieren		Filtergebrauch	
1 Zigaretten			2 Zigarren oder Stumpfen	3 Pfeife		in % der Raucher			
allein	gemischt mit 2 u. 3	Total				Männer		Frauen	
			Männer	Frauen		Männer	Frauen		
60	13	73	8,6	6,4	Ärzte	47	48	48	68
61	15	76	13,6	3,1	Patienten der Med. Poliklinik	57	72	61	84
73	12	85	9,0	3,0	Fabrikarbeiter	65	77	78	94
52	12	64	16,0	8,0	Land: Nichtlandwirte	67	82	68	100
16	9	25	39,0	16,0	Landwirte	27			
71	12	83	1,0	8,0	Studenten	64	43	65	86

ist und sich dann bis zu 55 bis 60 Jahren ziemlich gleich hält. Mit höherem Alter reduziert sich mehrheitlich das Tabakquantum, und die Zahl der leichten Raucher und der Nichtraucher nimmt dann zu.

Aus diesen Feststellungen über die Rauchergewohnheiten geht hervor, daß in der Schweiz heute *35 bis 55% aller erwachsenen Männer*, dagegen erst *2 bis 9% der erwachsenen Frauen* einen erheblichen Tabakabusus treiben, das heißt *beträchtliche Gewohnheitsraucher* mit einem Tageskonsum von über zehn Zigaretteinheiten sind. Was die Art des Tabakkonsums anbetrifft, sind gut *drei Viertel der rauchenden Männer und praktisch alle Raucherinnen Zigarettenraucher*. Ähnliche Erhebungen in anderen europäischen Ländern sind zu Folgerungen gelangt, die nicht stark von unseren Feststellungen abweichen, wobei sich stets wie bei uns ein deutlich geringerer Tabakkonsum der Landbevölkerung ergab und ein wesentlich höherer in großstädtischen Verhältnissen. Diese Sachlage fand einen guten Ausdruck in dem Motto, das im Ausstellungsgebäude der Tabakindustrie an der Weltausstellung in Bruxelles 1958 mit der Bezeich-

nung des 20. Jahrhunderts als dem «Jahrhundert der Zigarette» verkündet wurde. Die Weltproduktion wurde auf 1 750 000 Millionen Stück Zigaretten pro Jahr angegeben.

II. Vier *Hauptbestandteile* gelangen beim Verbrennen des *Tabaks* durch die Rauchinhalation in den menschlichen Körper. Sie sind in ihrer Auswirkung und eventuellen Schädigung getrennt zu bewerten:

1. Das *Nikotin* ist ein Alkaloid mit Angriffsort am unwillkürlichen vegetativen Nerven- und Muskelsystem. In kleinen Dosen wirkt Nikotin als Stimulans, als anregender Reizstoff, der das Tabakrauchen zu einem die Lebensfreude hebenden Genußmittel macht. In stärkeren Dosen ist Nikotin ein sogenannter Inhibitor, sowohl ein Lähmungsgift des Nervensystems als auch ein Krampfgift für die glatte Muskulatur, namentlich der Gefäße. Man hat Nikotin als Pressoragent bezeichnet.

Der Nikotingehalt von einer Zigarette beträgt 10 mg. Davon gelangen aber nur 30% in den Hauptatmungsstrom und damit in den Körper, 40% kommen in den Nebenstrom, befinden sich im «sichtbaren Rauch» und kommen nicht in den Organismus. 25 bis 30% werden beim Verbrennen in der Zigarette zerstört. Beim reinen Mundatmen dringen 0,5 mg, bei mäßiger Inhalation 1,5 mg, bei starker Inhalation 3 mg in den Körper, das heißt dieses Quantum Nikotin wird resorbiert und gelangt in die inneren Organe des Körpers.

2. *Kohlenoxyd*, das durch Aufnahme in die roten Blutkörperchen einen Teil des für die Zellatmung benötigten Haemoglobins bindet. Beim Rauchen von 20 Zigaretten mit Inhalation wird bereits 5 bis 10% des Blutfarbstoffes gebunden, respektive inaktiviert. Die dadurch bedingte Sauerstoffverarmung des Organismus kann sich beim Sport und besonders beim Höhenflug, dann auch beim Fahren im geschlossenen Auto schädigend auswirken, mit Verlangsamung der Reaktionsfähigkeit, Abnahme der Lichtempfindlichkeit der Augen, allgemeine Müdigkeit. Rauchverbot der Piloten beim Höhenflug ist deshalb begründet.

3. *Teerbestandteile mit krebserzeugenden Stoffen*, die sogenannten *Tabakkarzinogene*. Solche chemisch zu den Kohlenwasserstoffen gehörenden Produkte sind seit 1954 von verschiedensten Autoren im Tabakrauch nachgewiesen worden, in erster Linie das 3-4-Benzpyren, dann polycyclische Wasserstoffe. Beim Verbrennen von 100 Zigaretten entsteht 1 mg 3-4-Benzpyren. Das Papier dieser Zigaretten gibt beim Verbrennen nochmals einen 20stel dieser Menge, 0,05 mg. Die diesbezügliche Bedeutung des Zigarettenpapiers ist demnach begrenzt. Der Effekt ist nur der einer zusätzlichen 21. Zigarette nach Rauchen von 20 Stück.

4. *Lokalreizende Stoffe*, wie Ammoniak, flüchtige Säuren, so Essigsäure und Ameisensäure, dann auch Parfumzusätze können die Schleimhäute des Mundes

und des Rachens beeinflussen. Dieser Effekt ist aber gering und begrenzt sich höchstens auf Erzeugung eines Rachenkatarhs.

5. Als zusätzlicher Faktor kommen noch in einzelnen Ländern Produkte, die bei der Schädlingsbekämpfung auf die Tabakblätter gelangen, als krankheitsbegünstigend hinzu, so *Arsen*, nachgewiesen in Form von As_2O_3 , in türkischen Zigaretten 6 bis $8 \mu g$, in amerikanischen Zigaretten $50 \mu g = 0,05 \text{ mg}$. Für USA-Zigaretten wird bei Inhalation eine Aufnahme von $4,35 \mu g As_2O_3$ angenommen, bei Filterzigaretten um $1,5 \mu g$ weniger. Diese geringen Mengen, für welche bis jetzt kein Beweis eines karzinogenen Effekts vorliegt (vor allem, da die bei Arsen zu erwartenden gleichzeitigen anderen Schädigungen, zum Beispiel an der Haut, sich bei Rauchern nie fanden), werden in Zukunft noch abnehmen, da die Schädlingsbekämpfungsmittel jetzt ohne Arsen fabriziert werden.

III. *Einwirkungen* durch Stoffe des Tabakrauchs sind an verschiedenen Organen des menschlichen Körpers nachgewiesen worden, so um nur die wichtigsten zu nennen, an den Atemwegen, an den Kreislauforganen, am Magendarmkanal, am Nervensystem, an Harnblase und Geschlechtsorganen. Hier sollen einige wesentliche neuere Erhebungen besprochen werden.

a) An den *Kreislauforganen* wirkt sich von den vier erwähnten Stoffen das *Nikotin* physiologisch und pathologisch aus. Krankhafte Einwirkungen sind bekannt geworden an den peripheren Gefäßen einerseits, am Koronarsystem andererseits, beide infolge Gefäßkontraktionen, herabgesetzter Durchblutung und Begünstigung von Arteriosklerose. Die am peripheren Gefäßsystem experimentell und klinisch leicht nachweisbare Herabsetzung der Durchblutung sowie Erniedrigung der Hauttemperatur in direktem Anschluß an Rauchinhalation einer Zigarette erweist sich zwar als flüchtig, kann sich aber bei steter Wiederholung des Effekts krankheitsbedingend auswirken.

Roth und *Shick* [8] stellten als Nikotinwirkungen nach Rauchen von zwei Zigaretten zu zwei Drittel der Länge bei ruhenden Versuchspersonen fest:

1. Herabsetzung der Hauttemperatur an den Fingern durchschnittlich um $3,2^\circ C$ und an den Zehen im Durchschnitt um $2,5^\circ C$.
2. Blutdruckerhöhung im Durchschnitt 20 mmHg systolisch und 14 mmHg diastolisch.
3. Pulsfrequenz-Anstieg um durchschnittlich 36 pro Minute.
4. Im Elektrokardiogramm ST-Senkung, T-Abflachung und T-Umkehr mindestens in einer Ableitung.

Diese Erscheinungen normalisieren sich wieder nach 10 bis 15 Minuten und werden grundsätzlich auch bei starken Rauchern beobachtet (keine Gewöhnung). Versuche mit denikotinierten handelsüblichen bzw. Filter-Zigaretten ergaben im wesentlichen dieselben Gefäßwirkungen.

Thomas und *Murphy* haben Tests mit dem Ballistokardiogramm bei chronisch rauchenden Medizinstudenten durchgeführt. Eine Zigarette vor dem Mittagessen bewirkt eine deutliche Erhöhung des systolischen und diastolischen Drucks, eine Steigerung der Herz-

frequenz und Abnahme des Schlagvolumens. Dieselben Untersuchungen vor dem Frühstück ergaben niedrigere Ausgangswerte mit einem zusätzlichen Anstieg nach dem Rauchen. Daß die Beeinflussung des vegetativen Systems wesentlich ist und die konstitutionellen Unterschiede in der Reaktion bei den einzelnen Personen erklären kann, haben verschiedene Autoren nachgewiesen.

1. Unter den Gefäßkrankheiten ist die schon im jungen Erwachsenenalter vorkommende *Bürgerische Krankheit*, die Thrombangitis obliterans, die erst zu Gehstörungen (*Dysbasia intermittens*), dann zu trophischen Veränderungen, schließlich zu Gliederbrand führen kann, seit langem in einen eindeutigen Zusammenhang mit intensivem Rauchen gebracht worden. In der Mehrzahl der Fälle ist dies eine ausgesprochene Krankheit der rauchenden Männer. Von neueren Statistiken sei erwähnt die Zusammenstellung aus der Mayo-Clinic von *Juergens, Barker* und *Hines* [10] an 520 Patienten mit obliterierender peripherer Arteriosklerose, darunter 478 Männer und 42 Frauen, also in einem Verhältnis männlich : weiblich von 11 : 1. 97,5% der Männer waren gewohnheitsmäßige Raucher, 33% mit mehr als 20 Zigaretten täglich. Bei 21 Patienten = 4% war sogleich nach Diagnosestellung eine Amputation erforderlich. Von den Kranken, welche strikt das Rauchverbot einhielten, brauchte später keiner amputiert werden, von den weiterhin rauchenden dagegen 11,4%. *Schettler* [11], der dies referiert, sagt, daß diese sorgfältigen Ergebnisse einer bestrenommierten Spezialklinik doch zu denken geben. An der bekannten Klinik von *Ratschow* in Darmstadt (*Hasse*) [12] war unter 1208 Männern mit arteriellen Gefäßkrankheiten der Anteil von Nichtrauchern nur 0,9%, der mittlere tägliche Zigarettenverbrauch betrug 10,4 Stück. Die starken Raucher überwogen bei diesen Kranken im Vergleich zu Gesunden ganz eindeutig.

Eine besondere Disposition scheint aber zum Zustandekommen der Bürgerischen Krankheit notwendig zu sein. Untersuchungen mit Nikotinextrakten haben bei solchen Personen eine ausgesprochene Überempfindlichkeit auf Nikotin ergeben, so daß eine spezielle allergische oder konstitutionelle Bereitschaft zum Ausbruch einer solchen Gefäßarterienaffektion anzunehmen ist (*Silvette* und Mitarbeiter) [13]. Absetzen des Rauchens läßt den Prozeß oft abstoppen, Wiederaufnahme des Rauchens führt zu Rückfällen und Verschlimmerung.

2. Bei den *Erkrankungen der Koronararterien* sowohl bei der anfallsweisen spastischen Erkrankung (*Angina pectoris*) wie bei der Koronarsklerose mit thrombotischem Gefäßverschluß, welche dem *Herzinfarkt* zugrunde liegt, ist neben der relativ seltenen entzündlich-infektiösen Genese und neben der rein degenerativen, mit dem Alter häufiger werdenden Arteriosklerose als Ursache der organischen Krankheit dem Tabakrauchen ein ganz wesentlicher begünstigender Faktor für Verkrampfung und für Arterienwandveränderung zugesprochen worden. Es sind im letzten Jahrzehnt überzeugende Statistiken herausgekommen, welche enge Beziehung zwischen der Mortalität an koronaren Leiden, be-

sonders an Herzinfarkt unter 50 Jahren, und der Intensität des Zigarettenkonsums ergeben.

Aus der Schweiz zeigt die Untersuchung von *Heglin* und *Kaiser* [14] bei 149 männlichen Personen unter 50 Jahren mit Koronarsklerose beziehungsweise Herzinfarkt, daß bei Rauchern das koronare Leiden früher auftrat, daß die erste Attacke ein Jahrzehnt vorzeitiger als bei Nichtrauchern erfolgte. Von den Erkrankten waren 93% Raucher, sehr starke Raucher 45%, Nichtraucher nur 6,7% gegenüber 25,5% in der gleichaltrigen Vergleichsgruppe ohne Koronarsklerose. Eine zweite Untersuchungsreihe aus der Medizinischen Poliklinik Basel (*Gsell*) fand unter 1000 nacheinander untersuchten und auf ihren Tabakkonsum befragten Männern 14 Herzinfarkte, darunter nur ein Nichtraucher über 65 Jahre alt, zwei leichte Raucher und elf Raucher mit einem Tageskonsum von über zehn Zigaretten, davon sechs sehr starke Raucher mit über 20 Zigaretten täglich. Alle Herzinfarkte unter 45 Jahren betrafen chronische stärkere Raucher. Weitere 46 Patienten mit der Diagnose Angina pectoris betrafen 38mal Raucher mit einem Konsum von über zehn Zigaretten (davon 20 mit über 20 Zigaretten) täglich und nur acht Nichtraucher (die viel niedrigeren Raucherzahlen bei der Gesamtzahl siehe Tabelle 1).

Aus Frankreich liegt eine umfassende Studie von *Schwartz*, *Anguera* und *Lenègre* [15] über Tabak und koronare Atherosklerose vor. Der Bericht stellt 956 Fälle mit Angina pectoris oder Herzinfarkt vom Jahre 1961 einer gleichen Zahl nichtkranker, gleichgeschlechtlicher und gleichaltriger Personen gegenüber (726 Männer, 230 Frauen, von den Männern 156 unter 56 Jahren). Dabei wiesen die Männer mit diesen Herzleiden ein viel größeres Tabakquantum und viel stärkeres Inhalieren als die gleichaltrigen Testpersonen auf. Die Risikoerhöhung stieg mit der Quantität des Rauchens, vor allem mit der Intensität des Inhalierens an.

Die starken Raucher wiesen wesentlich höhere Prozentzahlen des Inhalierens auf (Raucher von mehr als 30 Zigaretten täglich: Inhalieren in 73,3%, bei Rauchkonsum von 10 bis 19 Zigaretten: Inhalieren 58,6% und bei 1 bis 9 Zigaretten Tagesverbrauch 37,2% mit Inhalieren). Der ungünstige Effekt des Inhalierens war noch eklatanter, wenn gleichzeitig eine obliterierende Arteriosklerose der Beinarterien vorlag. Die Tendenz zum Inhalieren nahm mit zunehmendem Alter ab, von 64,9% bei den unter 40jährigen auf 47,9% bei den 50 bis 59jährigen, bis zu 7,7% bei den über 70jährigen. Bei den Frauen liegen zu wenig große Vergleichszahlen vor (nur elf Personen unter 50 Jahren), auch ist ihr Tabakkonsum geringer (Gesamtdurchschnitt 8,1 gegenüber 18,5 Tageszigarettenkonsum bei herzkranken Männern, Inhalieren 12% bei Frauen gegenüber 57,7% bei Männern).

Aus USA ist die Arbeit von *Sigler* [16], New York 1955, an 1520 Personen mit Angina pectoris oder Koronarthrombose (wovon 535 gestorben) bemerkenswert. Klinische Manifestation des Koronarleidens vor dem 51. Lebensjahr fand sich viel häufiger bei Rauchern (bei Männern in 44,8%, Frauen in 50,2%), dagegen nur rund halb so oft bei den Nichtrauchern (bei Männern in 29,2%,

Frauen in 19,1%). Die erste Attacke von Herzinfarkt trat bei Rauchern in 42,9%, bei Nichtrauchern nur in 27,7% schon vor dem 50. Lebensjahr auf. Die entsprechenden Zahlen für Frauen lauten: bei Raucherinnen in 58,3%, bei Nichtraucherinnen in 14,7%. Es starben vor dem 50. Altersjahr bei männlichen Nichtrauchern nur 6,4%, bei weiblichen 5,6%. Bei den Rauchern fanden sich solche frühe Todesfälle vielmal so oft: Männer 20,2%, Frauen 46,5%. Je stärker der Grad des Rauchens, um so frühzeitiger ist eine Degeneration der Koronargefäße vorhanden.

1961 hat eine neue Untersuchungsreihe von *Spain* und *Nathan* [85] an 3000 jüdischen Männern in New York eine statistisch gesicherte Beziehung zwischen koronarsklerotischen Herzleiden und starkem Rauchen ergeben, auch hier ganz ausgesprochen für die weniger als 51 Jahre alten Männer.

Von 1521 Personen hatten 11,7% der Zigarettenraucher (über 40 Zigaretten täglich) eine koronare Erkrankung im Vergleich zu 6,5% bei den übrigen; dabei war das Verhältnis von Myocardinfarkt zu alleiniger Angina pectoris 1,3:1,0 bei den starken Rauchern, im Vergleich 0,5:1 bei den übrigen, was das Manifestwerden schwerer cardialer Prozesse bei intensiven Rauchern anzeigt. Auch wiesen diese höhere Cholesterinspiegel (über 300 mg%) auf.

Herzinfarkte bei Frauen vor dem 50. Altersjahr sind im Vergleich zu den Männern nicht häufig und dann auffallend oft bei Zigarettenraucherinnen. So fand *Dörken* [86] in Hamburg bei 50 Frauen mit Koronarverschluß unter dem 52. Lebensjahr (34 mit Autopsie) in nicht weniger als 68% starke bis stärkste Raucherinnen.

Von Interesse sind die Erhebungen bei Adventisten der Sieben Tage in USA, die nicht rauchen und nicht trinken. Bei Untersuchung von 564 solcher Personen mit Krebs und Koronarsklerose durch *Wynder, Lemon* und *Bross* [19] wurde bei den Männern eine um 40% niedrigere Rate von Koronarleiden als bei Männern der gesamten Bevölkerung gefunden. Herzinfarkte waren nicht nur weniger häufig, sondern traten auch erst im höheren Alter auf. Bronchialkrebs (und zwar epidermoider Bronchialkrebs) war zehnmal seltener. Dabei lebten diese Personen unter dem gleichen Streß wie die Durchschnittsbevölkerung. Die Verhältnisse der männlichen Adventisten wurden als identisch mit denjenigen der Frauen bezeichnet, beide Gruppen mit nur etwa 6% Rauchern (bei den Adventisten).

Zwei *Großstatistiken* aus den USA haben besonders auf die Beziehungen zwischen Koronarleiden und Tabakrauchen hingewiesen. In dem Material von *Hammond* und *Horn* [17] bei 187 783 Männern zwischen 50 und 79 Jahren waren die Todesfälle an Koronarerkrankungen bei Rauchern viel häufiger als bei Nichtrauchern. Der Überschuß an Todesfällen von Männern mit regelmäßigem Zigarettenkonsum betrug 52,1%. Der zweithäufigste Überschuß fand sich bei Lungenkrebs mit 13,5%, siehe Tabelle 3. Eine davon unabhängige Studie des USA Public Health Service durch *Dorn* [18] an 198 926 Männern der Veteran

Administration, die 1954 über ihre Rauchgewohnheiten befragt und bei denen 1956 die bis dann aufgetretenen 7282 Todesfälle genau analysiert wurden, fand eine Exzeßrate, das heißt einen Überschuß an Todesfällen, bei chronischen Rauchern gegenüber gleichaltrigen Nichtraucher für Koronarsklerose von 63%. Die Erhöhung der Mortalität der Raucher war also sehr beträchtlich.

3. Daß auch nicht tödliche Herzaffektionen durch Tabakabusus ausgelöst werden, läßt sich aus der oft gebrauchten Bezeichnung «*Tobacco Heart*» erkennen. Es werden darunter zusammengefaßt: Rhythmusstörungen, Extrasystolen, Herzjagen, Herzdruck, die bei intensiven Rauchern auftreten und die auf Tabakabstinenz wieder verschwinden. Gerade im Untersuchungsgut einer Medizinischen Poliklinik sind solche Vorkommnisse nicht selten. Bedrohlich wird die Situation dann, wenn anhaltende Spasmen an den Koronargefäßen oder organische Herzveränderungen zustandekommen. Darauf haben zuerst die bekannten Herzspezialisten in den USA, *Gertler* und *White* [20], mit statistischen Erhebungen hingewiesen. Sie fanden 1954 eine eindeutige Beziehung zwischen Rauchen und Herzerkrankungen bei Personen bis zu 50 Jahren, sowohl für plötzliche Herztodesfälle wie für Herzinfarkte als Folgeerscheinung nikotinbedingter Spasmen und sekundärer Thrombosen in den verengten Koronararterien.

Beachtenswert ist die Stellungnahme der *American Heart Association* [23], welche noch 1956 die Argumente für einen Zusammenhang zwischen Rauchen und Koronarleiden als nicht genügend überzeugend bezeichnete, und die nun in einem Rapport 1960 betreffend das Zigarettenrauchen und kardiovaskuläre Krankheiten sich wie folgt äußerte:

Bis heute ist eine Anzahl von medizinischen Untersuchungen gemacht worden, welche nahezu alle eine statistische Beziehung zwischen starkem Zigarettenrauchen und Mortalität oder Morbidität von koronarem Herzleiden demonstrieren. In diesen Studien wurden Todesraten von koronaren Herzkrankheiten (Herzattacken) bei Männern im mittleren Lebensalter gefunden, die bei starkem Zigarettenrauchen um 50 bis 150% höher lagen als unter den Nichtrauchern. Diese statistisch nachgewiesene Assoziation beweist nicht, daß starkes Zigarettenrauchen koronare Herzleiden verursacht, aber die Erhebungen lassen überzeugend annehmen, daß starkes Zigarettenrauchen zur Entwicklung von koronarem Herzleiden und ihren Komplikationen beiträgt und diese beschleunigt.

Der Rapport weist dabei auf recht zahlreiche Untersuchungen der Jahre 1957 bis 1960 hin, sowohl auf statistische wie klinische Erhebungen als auch auf experimentelle Studien. Für die peripheren Gefäße wird erwähnt der vasokonstriktorische Effekt des Nikotins, der Nachweis einer Erhöhung von Blutdruck und Pulsfrequenz, einer Herabsetzung der Hauttemperatur von Fingern und Zehen, sämtliche in Beziehung zu parasymphatischen und sympathischen reflektorischen Einflüssen stehend. Der Reflex auf die Koronargefäße zeigte sich in einer verminderten Sauerstoffkonsumption. Die daraus resultierende Anoxie ist die Grundlage der Ekg-Veränderungen und der deutlichen ballistocardiographischen Effekte. Bei Personen mit nachgewiesenen koronaren Leiden war

Table 3 Deaths and Mortality Rates of Coronary Heart Disease in Men per 1,000 Person-Years of Risk (Buechley et al., 24).

Age group	Total, all cigarette smoking classes		Smoking class by daily amount												Difference in death rate between non-smokers and smokers of about 1 pack per day or more	
	Person years	Death rate	Non-smokers		Light smokers		Moderate smokers		Heavy smokers		Difference in death rate between non-smokers and smokers of about 1 pack per day or more					
			Person years	Death rate	Person years	Death rate	Person years	Death rate	Person years	Death rate	Person years	Death rate				
Hammond and Horn (1958)																
50-54	111770	541	4.8	33255	90	2.71	9392	35	3.73	39226	213	5.43	29897	203	6.79	4.08
55-59	89422	649	7.25	32920	142	4.31	8432	50	5.93	29385	258	8.78	18685	199	10.65	6.34
60-64	59410	617	10.38	27817	204	7.33	5698	49	8.60	16762	235	14.02	9142	129	14.11	6.78
65-69	37348	562	15.04	21892	273	12.47	3664	58	15.53	8037	158	19.66	3755	73	19.44	6.97
Doll and Hill (1956)																
35-54	73367	90	1.23	11266	5	.44	23102	22	.95	23751	35	1.47	15248	28	1.84	1.40
55-64	19909	122	6.13	1907	14	7.34	6333	43	6.79	6514	29	4.45	5155	36	6.98	0.36
65-74	12462	143	11.47	1078	12	11.13	5201	56	10.77	3893	41	10.53	2290	34	14.85	3.72
75 and over	7459	153	20.51	856	13	15.19	3950	79	20.00	1931	43	22.27	722	18	24.93	9.74
Mills (1956)																
30-39	114595	29	.20	13624	2	.12	10642	5	.38				90329	22	.19	.05
40-49	43240	83	1.54	7912	6	.61	3823	3	.66				31705	74	1.87	1.26
50-59	35413	171	3.86	9095	25	2.20	4246	16	3.02				22072	130	4.71	2.51
Buechley, Drake and Breslow (1958) [24]																
35-44	5480	10	1.82				3100	4	1.29				2380	6	2.52	1.23
45-54	6920	19	2.75				4285	7	1.63				2635	12	4.55	2.92
55-64	4370	35	8.01				2990	19	6.35				1380	16	11.59	5.21
65-74	1380	14	10.14				1170	12	10.26				210	2	9.52	0.74

eine deutliche Abnahme der koronaren Blutdurchströmung durch Zigarettenrauchen zu konstatieren. Die prospektiven Studien über die Weiterentwicklung coronarer Leiden nach einmal genau festgestelltem Raucherstatus erstrecken sich heute meist noch nicht über genügend lange Zeit. Es sollten mehr als fünf Jahre verlangt werden, um ein richtiges Urteil zu gestatten. Besonders hingewiesen wird auf die Studie von *Buechley* und Mitarbeiter [24], der wir Tabelle 3 entnommen haben. Bei 3994 Arbeitern ergab sich bei den zwischen 40 bis 70 Jahre alten Männern eine eindeutige Relation zwischen Mortalität an koronarem Herzleiden und Zigarettenrauchen.

Die American Heart Association hat als Folgerung der festgestellten Beziehungen zwischen Zigarettenrauchen und koronaren Herzleiden einen Aufruf an die Ärzteschaft, an die Gesundheitsbehörden und an die Erzieher erlassen, der die Beachtung der Gefahren des Rauchens fordert, da koronare Herzleiden eine der Haupttodesursachen und eine wichtige Ursache vorzeitiger Invalidität unserer Bevölkerung sind.

b) An den *Atmungsorganen* stehen mehrere wichtige Kehlkopf- und Lungenkrankungen und zwei Organkrebse im Zusammenhang mit Tabakrauchen.

1. Der *Raucherkatarrh* ist eine allgemein anerkannte Erscheinung. Solange sich dieser auf den *Raucherrachenkatarrh*, eine oberflächliche Schleimhautreizung, beschränkt, rasch zu beheben durch Tabakabstinenz, liegt noch keine ernstere Störung vor, immerhin durch das stete Räuspern, die Schleimproduktion und den Hustenreiz doch ein Hinweis, daß bereits Veränderungen der tiefen Luftwege in Entwicklung sein können.

2. Die *Raucherlaryngitis*, der Kehlkopfkatarrh infolge Tabakrauchens, hat viel weniger Aufmerksamkeit gefunden als die Raucherbronchitis. 1950 beschrieb *Myerson* [25] einen «*Smokers Larynx*», beginnend mit unilateralem Ödem der Stimmbänder, später mit Ausbildung von fibromatöser Verdickung mit Neigung zu Heiserkeit und rasch ermüdbarer Stimme. *Wallner* [26] erweiterte diese Untersuchungen auch histologisch. Er hält den Zusammenhang von Rauchen und Entstehung eines chronischen unspezifischen Kehlkopfkatarrhs und von polypöser Degeneration der Stimmbänder, von Keratombildung für erwiesen. Tabak-, speziell Zigarren- und Pfeifenrauchen, als die häufigste Noxe dieser Larynxveränderungen, ergaben auch Untersuchungen von *Le Jeune* [27], *Friedberg* [28], *Putney* [29].

3. Der *Kehlkopfkrebs* steht als ausgesprochene Männerkrankheit statistisch nachgewiesenermaßen in einem Zusammenhang mit starkem Rauchen. Tabelle 4 faßt die eingehenden Erhebungen von *Blümlein* [30] in Erlangen, von *Wynder*, *Bross* und *Day* [31] in USA zusammen. Mit zunehmendem Tabakkonsum pro Tag steigt die Prozentzahl der Larynxkarzinome an. Starke Raucher mit 16 respektive 20 Zigaretten und mehr täglich waren 78% respektive 95% der Kranken mit dieser Krebslokalisation. In Basel fand *Davis* [32] an der Ohrenklinik in 95% der Patienten mit Kehlkopfkrebs einen langdauernden Tabak-

Tabelle 4 Tabakkonsum und Larynxkarzinom bei Männern.

1. Statistik von Wynder, Bross u. Day 1956

	Total Fälle	Nicht-raucher %	Zigaretten täglich			Zigarren od. Pfeife	Unbekannt %
			1-15	16-34	35 + m.		
Larynxkarzinom	209	0,5	7,2	50,2	27,8!	13 9	0,5
Lungenkarzinom	132	0,8	9,1	59,1	25,0!	6,1	—
Kontrollfälle	209	10,5!	12,9	49,8	11,0	15,8	—

2. Statistik von Bäumlein, Erlangen, 1955

Rauchergruppen	Kehlkopfkrebs 238 Männer über 40 Jahre	Kehlkopf gesund 200 Männer über 40 Jahre
Nichtraucher	0,8%!	18,0%
Leichte Raucher (bis 5 g täglich)	0,4%	41,0%
Mittlere Raucher (10 g täglich)	3,4%	31,7%
Starke Raucher (20 g täglich)	15,6%	5,0%
Sehr starke Raucher (über 20 g)	79,8%	4,3%
	} 95,4%!	} 9,3%

verbrauch von 10 Zigaretten oder mehr täglich. Im Vergleich zum Bronchialkrebs finden sich nach den verschiedenen Erhebungen mehr Pfeifen- und Zigarrenraucher als Zigarettenraucher beim Larynxkarzinom.

4. Die *chronische Bronchitis*, der eigentliche Raucherkatarrh, ist im Volksmund dank seinem häufigen Vorkommen bei Rauchern schon lange bekannt. Wegen der Begünstigung zur Entstehung von Lungenemphysem einerseits, von Bronchialkrebs andererseits, ist dieser scheinbar banale Katarrh der tieferen Luftwege von viel größerer Bedeutung als gemeinhin angenommen wird. Namentlich in anglosächsischen Staaten ist im Laufe des letzten Jahrzehnts intensiv auf die Beziehung von chronischer Bronchitis und ihren Folgezuständen hingewiesen worden. Auf einen Reizzustand mit Flimmerepithelveränderungen folgt vermehrte Schleimhautproduktion, dann chronischer Katarrh der feinsten Luftwege, die sogenannte Bronchiolitis, und schließlich tritt Peribronchitis hinzu. Wegen der im Vordergrund der Diskussion stehenden Zusammenhänge Lungenkrebs und Rauchen haben lange Zeit die unspezifischen Einwirkungen des Tabakrauchens auf die Bronchialschleimhaut zu wenig Beachtung gefunden (Clough [33]). Einige wesentliche Arbeiten seien hier angeführt (Details s. Gsell [34]):

Chronischer Husten und Auswurf als die am leichtesten erfaßbaren Symptome der chronischen Bronchitis finden sich nach der Studie von Phillips und Mitarbeiter [35] *um so häufiger* bei erwachsenen Männern, *je größer der Tabakkonsum* ist.

Die untersuchten 1274 Männer stammten aus drei Gruppen mit verschiedener, stets staubreicher industrieller Beschäftigung und einer vierten Gruppe ohne Staubexposition, darunter auch Seeleute und Landwirtschaftsarbeiter. Es ergab sich kein Zusammenhang von chronischer Bronchitis mit dem Wohnsitz in Stadt oder Land, auch nicht mit der beruflichen Exposition zu industriellem Staub. Dagegen war in den vier Berufsgruppen eine eindeutige Beziehung des chronischen Hustens zum Zigarettenrauchen nachzuweisen, proportional zur Quantität des Tabakrauchens. Personen mit Zigarettenkonsum von zwei Paketen täglich zeigten in 85% chronischen Husten, mit einem Paket in 49%, mit einem halben Päckchen in 25%. Die Pfeifen- und Zigarrenraucher wiesen nur 4%, die Nichtraucher noch 3% auf.

Bronchitisbedingte Arbeitsaussetzung ist bei starken Rauchern prozentual wesentlich häufiger als bei Nichtrauchern (*Oswald und Medvei* [36], *Palmer* [37]) Bei Untersuchungen über das Lungenvolumen fanden *Blackburn* und Mitarbeiter [38] bei 221 Männern mit Durchschnittsalter von 52 Jahren bei chronischen Rauchern eine *Verminderung der Vitalkapazität*, ein größeres Residualvolumen und bei Personen, die erfolgreich jedes Rauchen aufgegeben hatten, wieder ähnliche Werte wie bei den Nichtrauchern. Durch die dauernde Bronchienreizung begünstigt das Rauchen einen Anstieg des Luftwegwiderstandes. *Franklin* und *Lowell* [39] fanden bei der Untersuchung von 213 männlichen Fabrikarbeitern zwischen 40 und 60 Jahren im Expirogramm die Größe der ausgeatmeten Luftmenge im dritten Viertel der graphisch aufgeschriebenen forcierten Ausatmung bei starken Rauchern durchschnittlich um 20% geringer als bei leichten Rauchern. Die *herabgesetzte Ausatemungskraft* zeigt das Vorstadium des chronisch obstruktiven Lungenemphysems an. In der Studie von *Higgins* [40] an 743 Männern zwischen 25 und 64 Jahren wurde eine eindeutige Beziehung zwischen Zigarettenrauchen und anhaltendem Husten sowie Auswurf, Kurzatmigkeit bei Anstrengung, häufigerem Auftreten von Brustkrankheiten festgestellt (siehe Tabelle 5). In dieser Studie sind auch zahlreiche weitere Arbeiten über entsprechende Erhebungen notiert, ebenso in [43] und [87].

Tabelle 5 Respiratorische Symptome und «chronische Bronchitis» in Beziehung zum Rauchen bei 55-64jährigen Männern nach Higgins, 1959.

	Nichtraucher	Raucher		
		Pfeife	Zigaretten	
			leicht 1-14 tgl.	stark 15 od. mehr täglich
Anzahl	33	77	173	142
Pulmonale Leiden in %:	%	%	%	%
chron. Husten und Auswurf	6	13	20	42
Schnurren im Thorax	15	42	53	52
Arbeitsaussetzung wegen pulm. Affektion in den letzten 3 Jahren	3	18	24	24
Dyspnoe bei Anstrengung	8	25	30	34
chronische Bronchitis	0!	10!	14!	18!

Die wichtigste anatomische Arbeit über den Zusammenhang von Bronchienveränderungen und Zigarettenrauchen ist in Erweiterung einer früheren Studie letztthin von *Auerbach, Hammond* und Mitarbeiter [84] gegeben worden. Das Ergebnis lautet, daß epitheliale *Veränderungen der Bronchien proportional mit der Raucherintensität zunehmen*, und zwar histologisch, in bezug auf Anstieg der Zellreihen, des Verlustes der Zilien und der Anwesenheit von atypischen Zellen.

Die Autoren haben in einer riesigen, über Jahre gehenden Untersuchung die Bronchien bei der Autopsie von 402 Männern, darunter 63 Patienten mit Bronchialkarzinom und 339 Personen mit Tod an anderen Ursachen, fixiert und den Bronchialbaum in 55 verschiedenen Portionen in Paraffin eingebettet. Durchschnittlich wurden pro Person 46–50 Schnitte verwertet und abschließend 19 797 histologische Präparate mit intaktem Bronchiepithel beurteilt. Nach den Rauchergewohnheiten wurden die Fälle in 4 Gruppen unterteilt. Es wurden ausschließlich Zigarettenraucher, keine Pfeifen- oder Zigarrenraucher berücksichtigt.

Von den abnormen Zellbefunden an den Bronchien (Metaplasie, Hyperplasie, Zilienverlust, Zellatypien) steigt jede dieser 3 Variablen rasch mit der Zahl der täglich gebrauchten Zigaretten an. Unter den Nichtraucherern fanden sich keine Veränderungen, die allein aus atypischen Zellen und Fehlen der Zilien bestanden hätten. Eine Kombination aller drei Veränderungen wurde in 4,3% bei Personen mit Zigarettenkonsum von 1–2 Päckchen täglich, in 11,4% bei Rauchen von 2 Päckchen oder mehr pro Tag und in 15% der histologischen Schnitte von Personen, die an Lungenkrebs starben, gefunden, während, wie gesagt, kein einziger der nichtrauchenden Männer diese drei Läsionen kombiniert zeigte.

Vom Standpunkt der Karzinogenese waren die Autoren beeindruckt vom außerordentlichen Anstieg der atypischen Zellen parallel zur Zunahme des Zigarettenkonsums. Die Befunde sprechen für eine *direkte kausale Beziehung zwischen* der Intensität der Exposition zu *Zigarettenrauch* und Häufigkeit sowie dem Grad von *Bronchiepithelveränderungen*.

Aus der sozial-medizinischen Abteilung der Universität Birmingham liegen Untersuchungen bei 1783 Männern von über 60 Jahren vor, welche einen deutlichen Zusammenhang des Vorkommens von chronischer Bronchitis wie auch von Magengeschwür bei Zigarettenrauchern im Vergleich zu Nichtrauchern und Pfeifenrauchern ergeben, wobei die Frequenz parallel zur Zahl der Zigaretten zunahm (*Edwards* und Mitarbeiter [41]).

Dabei ging das Zigarettenrauchen von 54,7% bei den 60- bis 64jährigen zurück auf 21,7% bei den 85jährigen und älteren, während in diesen Altersperioden das Pfeifenrauchen von 12 auf 50% anstieg, die Gesamtmenge des konsumierten Tabaks aber abnahm (für Zigaretten von 13,5 auf 9,8 täglich). Die chronische Bronchitis war in 29,4% der zigarettenrauchenden Männer gegenüber 19,5% der Nichtraucher zu finden, bei den 65- bis 69jährigen sogar in 36% gegenüber 20%.

5. Das *Lungenemphysem*, die chronische Lungenerweiterung wird in ihrem Entstehen ganz ausgesprochen *durch den chronischen Raucherkatarrh begünstigt*. *Lowell* und Mitarbeiter [44] konnten dies beim Vergleich von 34 Personen zwischen 50 bis 81 Jahren mit chronischem Lungenemphysem mit einer Kontrollgruppe von Rauchern ohne Emphysem feststellen, indem erstere einen wesentlich größeren Zigarettenkonsum aufwiesen. Die Zahl der pack years, das heißt,

die Zahl der täglich gerauchten Zigarettenpakete multipliziert mit der Zahl der Jahre, während welcher geraucht wurde, lag bei den Personen mit Emphysem durchschnittlich um 48, bei denjenigen ohne Lungenemphysem im gleichen Alter um 22 pack years. *Abbott* und Mitarbeiter [45] fanden bei 294 Männern mit Emphysem in der Vorgeschichte fast konstant protrahierten Husten und sogenannte chronische Bronchitis mit beträchtlichem Tabakkonsum von 20 Zigaretten und mehr täglich. Nach Aufgabe des Rauchens kam es in nicht wenigen Fällen zu subjektiver und objektiver Besserung. *Flick* und *Paton* [46] stellten bei Untersuchung von 222 Männern ein Absinken der maximalen Expirationsstoßwerte bei Zigarettenrauchern fest, manifest nach 30 Jahren des Rauchens, währenddem Nichtraucher, Pfeifen- und Zigarrenraucher bis zum 70. Altersjahr keinen solchen Rückgang des Atemstoßes aufwiesen.

Unsere Erhebungen an 1000 erwachsenen Männern und 500 Frauen an der Medizinischen Poliklinik Basel [34] stellten das Vorkommen der Hauptdiagnose Bronchitis und ebenso der Diagnose Lungenemphysem wesentlich häufiger bei chronischen Rauchern (für Bronchitis 42‰, respektive für Emphysem 26‰) als bei Nichtrauchern (7‰, respektive 1‰) fest. Die Hauptdiagnose Bronchitis fand sich bei diesem nichtausgesuchten Patientengut von 1000 Männern mit zunehmendem Tabakkonsum häufiger: bei Nichtrauchern 30‰, bei mittelstarken Rauchern (10 bis 19 Zigaretten täglich) 44‰, bei starken Rauchern (20 Zigaretten oder mehr täglich) 60‰. Die gleiche Zunahme zeigte die Diagnose Lungenemphysem mit der Intensität des Rauchens (4‰ respektive 16‰, respektive 48‰). Bei Frauen waren beide Zustände wesentlich seltener.

Siegert [47] fand in Berlin unter den Personen mit Lungenemphysem chronische Raucher in 93,3% der 338 Männer und nur in 35,2% der 152 Frauen. Dabei wiesen die wesentlich seltener erkrankten Frauen ein höheres Durchschnittsalter auf. Es war dies bei den Nichtraucherinnen 65 Jahre, bei den weiblichen Emphysemfällen mit Rauchen 56 Jahre, was für die exogene Schädigung als Ursache eines vorzeitig auftretenden, sonst nur in höherem Alter manifest werdenden Emphysems spricht.

Aus all den Untersuchungen geht hervor, daß das früher als degenerativer Altersprozeß aufgefaßte Lungenemphysem bei chronischen Rauchern in jüngeren Jahren gefunden wird, durchschnittlich um ein Jahrzehnt früher, und auch häufiger, daß es also Folgeerscheinung der chronischen Raucherbronchitis und Bronchiolitis sein kann, wobei als Folge dieser Zustände vermehrte Arbeitsaussetzung, frühzeitigere Invalidität und häufigere, oft lebensbedrohende Komplikationen (Pneumonien, Karzinom, Herzinsuffizienz) eintreten können. Von führenden Klinikern haben *Lauda* [42] und *Heggin* [14]b speziell darauf hingewiesen.

6. Der *Lungenkrebs*, genauer gesagt das *Bronchialkarzinom*, und zwar dessen häufigste Form das Plattenzellkarzinom und seine Vorstufen (also nicht sämtlicher Formen dieser Krebsart) wird in seiner Beziehung zum Zigarettenrauchen immer überzeugender gefestigt. Unumstrittene Tatsache ist, daß das

Bronchialkarzinom in allen zivilisierten Ländern seit Anfang dieses Jahrhunderts, in einigen erst seit Mitte der Dreißigerjahre auffallend zugenommen hat, und zwar als ausgesprochene Männerkrankheit des Erwachsenenalters. Die Statistiken der Weltgesundheitsorganisation haben eine solche Vermehrung der Todesfälle an Lungenkrebs in allen Erdteilen nachgewiesen. Die Zunahme von 1930/38 bis 1950/52 betrug in 22 Staaten der verschiedenen Erdteile zwischen 69% bis 287%. 1952 wurden 82 000 Todesfälle an bösartigen Tumoren der Atemwege in diesen Ländern aufgezeichnet (*Pascua* [48]). Dabei ist der Lungenkrebs die einzige bösartige Geschwulst, die in den letzten Jahrzehnten ganz ausgesprochen zugenommen hat. Für die Schweiz geht dies eindrücklich aus beiliegender Tabelle 6 hervor (*Wiesler* [49]).

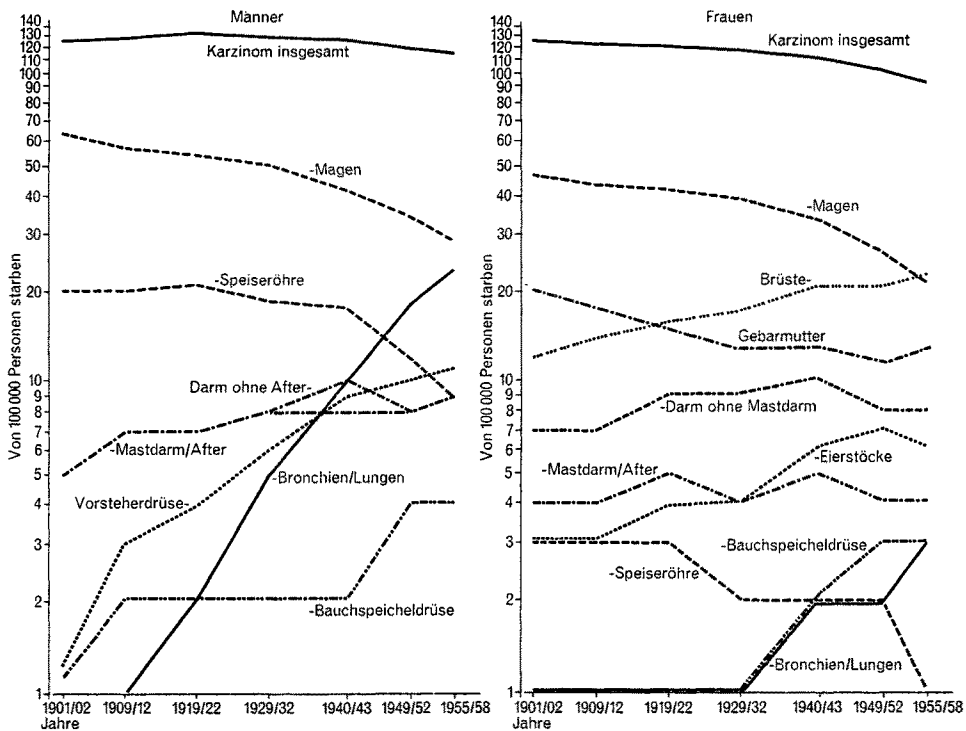


Tabelle 6. Verlauf der Karzinomsterblichkeit in der Schweiz von 1901/02 bis 1955/58. Standardisierte Sterbeziffern (*Wiesler*).

Sowohl *retrospektive Studien*, also solche mit Feststellung des Bronchialkarzinoms und nachträglicher Abklärung der Rauchergewohnheiten der Träger dieses Krebses, wie wir sie 1955 anhand von zwölf ausgedehnten Arbeiten aus sechs Staaten Europas und der USA tabellarisch (siehe Tabelle 7) zusammengestellt haben, wie auch *prospektive Erhebungen*, das sind solche mit Feststellung der Rauchergewohnheiten einer großen Bevölkerungsgruppe und dann nach vier oder mehr Jahren Nachforschung der Todesfälle und bei den Ge-

Tabelle 7 Beziehungen zwischen Tabakkonsum und Bronchialkarzinom nach Statistiken aus verschiedenen Ländern (Männer).

Autor	Karzinom = Ca Kontrolle = Ko	Zahl	Nicht- raucher	Raucher mit tägl. Zigarettenkonsum von						
				1-	5-	15-	25-	35-	40-	50 Stück
<i>Doll und Hill</i> 1953 England	Ca	1357	0,5	4,0	36	35	21,6			2,8
	Ko	1357	4,5	9,5	42	32	11,3			0,9
<i>Müller</i> 1940 D'tschld.	Ca	86	3,5	31,4	15,1	20,9	29,1			
	Ko	86	16,3	47,7	25,6	5,8	4,7			
<i>Wynder und Graham</i> 1950 USA	Ca	605	1,3	2,5	45,7	30,9	20,3			
	Ko	780	14,6	11,5	54,2	11,5	7,6			
<i>Gsell</i> 1955 Schweiz	Ca	150	1,3	7,3	24,7	32,7	34,0			
	Ko	150	19,3	24	48,7	6,0	2,0			
<i>Breslow</i> 1951 USA	Ca	141	9,0	3,5	19,5	51,8	15,8			
	Ko	142	30,9	11,3	19,0	35,2	3,5			
<i>Randig</i> 1955 Berlin	Ca	415	1,2	18,8	45,8	34,2				
	Ko	381	5,8	33,3	43,0	17,9				
<i>McConnel et al.</i> 1952 England	Ca	93	5,4	7,5	50,5	36,6				
	Ko	196	6,5	20,9	50,1	21,5				
<i>Kolumies</i> 1953 Finnland	Ca	307	0	3,9	31,9	64,2				
	Ko	246	7,3	24,0	38,2	30,5				
<i>Lickint</i> 1953 Ost'd'schld.	Ca	244	1,8	25,8	36,6	35,8				
	Ko	1000	16,0	57,2	21,0	4,8				
<i>Schäirer</i> 1943 D'tschld.	Ca	93	3,0	45,0		52,0				
	Ko	270	15,9	57,4		26,7				
<i>Schreck et al.</i> 1950 USA	Ca	82	14,6	14,6		70,8				
	Ko	522	23,9	25,1		51,0				
<i>Mill und Porter</i> 1950 USA	Ca	444	7,0			93,0				
	Ko	430	31,0			69,0				
				1-9	10-	20-34	35-<			
					10	20	35			

storbenen Kontrolle der Todesursache und deren eventuelle Beziehung zum Tabakkonsum, gelangten übereinstimmend zur Annahme eines engen Zusammenhanges zwischen Intensität des Zigarettenrauchens und dem Auftreten von Lungenkrebs. Verwiesen sei hier auf unsere Zusammenstellungen vor der Schweizerischen Nationalliga für Krebsbekämpfung 1956 [50].

Dabei sind die Karzinogene, vor allem das 3-4-Benzpyren, die sich im Tabakrauch finden, aber nicht die einzig möglichen krebserzeugenden Substanzen,

welche die Atemwege des heutigen Menschen treffen. Auch in der durch Industrie- und Heizungsabgase *verschmutzten Luft* der Groß- und Fabrikstädte, in der durch Motorabgase verunreinigten Stadt- und Straßenluft, zusammengefaßt unter der Bezeichnung « *Airpollution* », finden sich sogenannte karzinogene Stoffe. Quantitativ gelangen diese aber aus der gewöhnlichen eingeatmeten Luft in wesentlich geringerem Maße als der konzentriert inhalede Tabakrauch in die tieferen Luftwege, sind meist an Kohleteilchen adsorbiert und dann nicht karzinogen wirksam. Auch kann die sogenannte Luftverschmutzung nicht erklären, warum die Frauen viel weniger, die Kinder gar nicht vom Lungenkrebs befallen sind und warum bei den Frauen die Plattenepithelien – Bronchialkrebs – ganz ausgesprochen bei stark rauchenden Personen, dagegen fast nie bei Nichtraucherinnen vorkommen. Gerade von ärztlicher Seite ist zu betonen, daß bei der Diskussion dieser Frage das Vorkommen *verschiedener* histologischer *Formen von Bronchialkrebs* zu beachten ist. Nur die Plattenepithelkarzinome und die nicht differenzierten kleinzelligen Karzinome, die Vorstufen der ersteren, welche zusammen 80 bis 90% aller Lungenkrebsfälle ausmachen, stehen statistisch in Zusammenhang mit dem Rauchen, nicht dagegen die rund 10% der sogenannten Adenokarzinome, der Schleimzellenkrebs, welche bei beiden Geschlechtern in gleicher Häufigkeit sich finden und sich sehr wahrscheinlich ohne jede Beziehung zu exogenen Reizungen der Luftwege und damit auch zum Tabakrauch entwickeln.

Von *Cornfield, Haenszel, Hammond* und Mitarbeitern [51] sind letztthin in einer eingehenden Arbeit mit großer Literaturkenntnis auch die eventuellen statistischen Einwände, die von *Berkson* [52] und von Autoren der Tabakindustrie (*Little* [83]) geäußert wurden, besprochen und widerlegt worden. Die Autoren kamen zu folgenden Schlüssen: « the multitude of the excess lung cancer risk among cigarette smokers is so great, that the results can not be interpreted as arising from an indirect association of cigarette smoking with some other agent or characteristic, since this high hypothetical agent would have to be at least as strongly associated with lung cancer as cigarette use. No such agent has been found or suggested. » 1961 hat *Wynder* [82] nochmals die Hauptargumente zusammengestellt.

Eine kausale Beziehung zwischen Zigarettenrauchen und Lungenkrebs geht aus allen epidemiologischen, klinischen wie auch experimentellen Arbeiten hervor, wenn auch noch Einzelfragen und der genaue Mechanismus der Krankheit weiterer Abklärung bedürfen. In einem Überblick über dieses Problem, wo sich eingehende Statistiken finden [5], habe ich den *Tabakrauch* als den *karzinogenen Faktor Nr. 1* für die Entstehung des Lungenkrebses, als die quantitativ und qualitativ wichtigste Ursache für die häufigste Sorte der Bronchialkarzinome, bezeichnet und dabei betont, daß andere Kofaktoren ebenfalls von Bedeutung sein können, in zahlenmäßiger Hinsicht zur Zeit aber zurücktreten.

c) Am *Magendarmkanal* beschränken sich die Einwirkungen des Rauchens

auf funktionelle Störungen (mit Ausnahme der Speiseröhre). Bereits das Rauchen einer Zigarette bewirkt einen deutlichen Anstieg der Magensäure, nach *Steigmann* und Mitarbeitern [53] bei 60%, nach zwei Zigaretten bereits bei 76% der Personen. Der Drüsenapparat der Schleimhäute wird zu vermehrter Sekretion und die glatte Muskulatur des Magendarmkanals dazu durch Nikotin zur Kontraktion angeregt, wie zahlreiche Arbeiten nachwiesen. Bekannt ist die stuhlfördernde Wirkung der Morgenzigarette, ebenso das Auftreten von Obstipation, Appetitvermehrung, sowie Gewichtszunahme bei plötzlichem Absetzen eines zuvor beträchtlichen Zigarettenkonsums. Der Tabakraucheffekt auf Magen und Darm ist aber schwer zu beurteilen, da nervöse Einflüsse aller Art und auch diätetische Mißbräuche sich ähnlich auswirken.

1. Diskutiert wird vor allem der Einfluß des Rauchens auf Entstehung und auf Heilungsvorgänge von Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren. Aus vielen Untersuchungen geht hervor, daß die Ursache der *Magengeschwüre* sehr komplex ist, daß sie sich nicht auf einen Einzelfaktor wie Nikotin beschränken läßt, und daß das *Rauchen kein ursächlicher Hauptfaktor* ist. Die Erhebungen von *Doll, Jones und Pygott* [54] 1958 an 327 Patienten mit Magengeschwür, an 338 mit Duodenalgeschwür und an 1143 Kontrollpersonen haben zwar gezeigt, daß in beiden Geschwürgruppen die Nichtraucher sowohl bei Männern (1,3%) wie bei Frauen (51,1%) seltener waren als bei den Kontrollen: Männer 4,7%, Frauen 66,8% (diese Prozentzahlen beziehen sich auf die Magengeschwüre), daß aber keine deutlichen Unterschiede bei den starken Rauchern in den beiden Gruppen sich fanden. Dagegen wiesen bei Untersuchungen von Geschwürpatienten während der Behandlung Personen, die das Rauchen abstoppten, eine kürzere Heilungszeit und eine raschere Rückbildung der Nischengröße der Geschwüre im Röntgenbild auf als Patienten, die weiter rauchten. Auch *Hafter* [55] wies nach, daß das *Rauchen* bei bestehendem Geschwür die *Heilungen verzögert und Rückfälle der Geschwürkrankheit begünstigt*. Bei einer Enquête in der Schweiz 1956 über Magen- und Duodenalgeschwüre bei 2136 Fällen, an der wir mitwirkten, und die von *Werthemann* und *Huber* [56] verarbeitet wurde, ergab sich für die ulkuskranken Männer ein höherer Prozentsatz an Gewohnheitsrauchern (79%) im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung (60 bis 70%, siehe Tabelle 1). Stärkere Raucher mit zehn Zigaretten oder mehr täglich waren 53,2% der Personen mit Magengeschwür und 54,1% der Personen mit Zwölffingerdarmgeschwür. Auch bei den Frauen war die Zahl der Gewohnheitsraucherinnen bei Zwölffingerdarmgeschwür größer als bei Magengeschwür (*von Rechenberg, Roches* und *Huber* [57]). Die weitere Feststellung, daß bei demselben Leiden bei dem einen Geschlecht ein starker Tabakkonsum vorliegt, beim andern dagegen nicht (Nichtraucher bei den männlichen Ulkuspatienten 21,1% für *Ulcus ventriculi*, 20,4% für *Ulcus duodeni*, bei den Frauen 96,4%, respektive 85,9%), spricht nochmals eindeutig gegen die ursächliche Beziehung von Tabakrauchen und Magengeschwürbildung.

Von den Krebserkrankungen des Magendarmkanals bestehen für *Mund- und Speiseröhrenkrebs* Beziehungen zum Rauchen.

2. Von den Krebsen der Mundhöhle ist der ursächliche Zusammenhang des *Lippenkrebses* mit dem *Pfeifenrauchen* schon im 18. Jahrhundert durch Johann Jakob Holland [58] a 1789 geäußert und seither oft bestätigt worden mit Seitenlokalisation dort, wo die Pfeife oder die Zigarre im Mund gehalten wird. Auch die letzte Zusammenstellung über diese Frage durch Sadowski und Mitarbeiter [58] b bejaht den Zusammenhang mit dem Pfeifenrauchen. Erwähnt sei noch die Studie von Ebenius [58] c 1943, der bei 439 männlichen Patienten mit Lippenkrebs in 79,7% Tabakrauchen (in den Kontrollen 68,7%) und in 41,1% Pfeifenrauchen (Kontrolle 13,6%) vorfand. Von 52 Frauen mit Lippenkrebs waren 55,8% Tabakraucherinnen, alle mit einer einzigen Ausnahme rauchten dabei Pfeife.

3. Auch die in Mitteleuropa nicht so oft vorkommenden *Mundhöhlen- und Zungenkrebs*e, auch solche am Mittelpharynx, das heißt *Rachenkrebs*e, werden auffallend oft bei starken Rauchern gesehen. Daß hier ein ursächlicher Zusammenhang von Tabakrauchen und Krebs anzunehmen ist, hat Schinz [59] a betont, und zwar nach den Zürcher Erfahrungen für diese Krebslokalisation besonders für Stumpen- und Pfeifenraucher. Neue Statistiken über diese Zusammenhänge liegen vor von Wynder und Bross [59] b, von Schwartz und Denoix [59] c, von Mills und Porter [59] d. Letztere fanden bei 124 Fällen mit Mundkarzinom den Prozentsatz der Zigarren- und Pfeifenraucher mindestens zweimal so hoch als unter Kontrollen, die Nichtraucher nur ein Viertel im Vergleich zu Gleichaltrigen. Im Gegensatz zum Pfeifenrauchen zeigte das Zigarettenrauchen für diese Krebslokalisation keine signifikante Beziehung. Solche *buco-pharyngealen Karzinome* sind viel häufiger in *Indien und in Indonesien*, wo zum Rauchen das Kauen des Tabakes, sei es mit oder sei es ohne Betelblätter oder -nüsse dazukommt. Eine Arbeit von Sanghi, Rao und Khanolkar [60] a ergab bei Vergleich von 846 Personen mit Krebs in der Mundhöhle (730 Männer und nur 116 Frauen) mit einer Kontrollgruppe ohne Krebs in Bombay, daß die Gewohnheit, Tabak und Betel zu kauen, mit dem Krebs der Mundschleimhaut verbunden ist, dagegen die Kombination von Tabakrauchen und gleichzeitigem Kauen von Tabak und Betel mit dem Krebs des Hypopharynx und der Zungenbasis, Rauchen allein dagegen mit dem Krebs des Oropharynx und der Speiseröhre. Diese Korrelationen wurden in 90% oder mehr nachgewiesen, während bei Kontrollpersonen sich viel niedrigere Prozentsätze fanden. In Bombay fand Paymaster [60] im Tata Memorial Hospital, daß 45% aller behandelten Krebse solche Mundhöhlenkarzinome sind. Es wird dabei eine besondere Zigarette, Bidi genannt, von 0,25 bis 0,5 g mit einer Umhüllung aus einem getrockneten Bananenblatt geraucht. In der indischen Provinz Antra, wo der Brauch besteht, Zigarren mit dem brennenden Teil im Mundinnern zu rauchen, finden sich Krebse des harten Gaumens gehäuft.

4. Über die Beziehungen des *Speiseröhrenkrebses* mit Rauchen liegen zwei neue Untersuchungen vor. *Gsell* und *Löffler* [61] fanden unter 86 männlichen Patienten mit Speiseröhrenkrebs nur drei Nicht- oder Gelegenheitsraucher. 42% waren leichte bis mittelstarke Raucher (bis 20 Zigaretten täglich) und über die Hälfte, das heißt 55%, starke Raucher mit mehr als 20 Zigaretten, mehr als fünf Stumpen oder zehn Pfeifen täglich. Dieser gegenüber der Durchschnittsbevölkerung beträchtlich erhöhte Tabakverbrauch (siehe Tabelle 1) ging hier parallel mit vermehrtem Alkoholkonsum.

Von 95 Personen mit Speiseröhrenkrebs, darunter nur vier Frauen, waren 41,1% ausgesprochene schwere chronische Alkoholiker, in der Hälfte bereits mit Leberzirrhose, 23,1% chronische Alkoholiker mit Sucht und meist schon psychischen Veränderungen, 33,7% mäßige Alkoholiker. Die 2,1% ohne Alkoholabusus betrafen zwei Frauen, die andern beiden Frauen wiesen Alkohol- und Tabakabusus auf. Der chronische Alkoholabusus spielt nach verschiedensten Erhebungen beim Ösophaguskarzinom die Hauptrolle. Man kann annehmen, daß der karzinogene Reiz des Rauchens hier durch die Einwirkung der mit dem Speichel verschluckten Tabakrauchpartikel gerade auf eine durch Alkoholeinwirkung resp. durch ein deficiency disease geschädigte Schleimhaut besonders gut zur Wirkung kommen kann.

Wynder und *Bross* [62] fanden bei 150 männlichen Personen mit Plattenzellkrebs des Oesophagus in New Yorker Spitälern, verglichen mit 150 gleichaltrigen Kontrollpersonen, einen signifikanten Unterschied im Quantum des Rauchens. Bei den Krebsfällen waren nur 5% Nichtraucher gegenüber 15% bei der Normalgruppe, 48% starke Raucher mit 20 Zigaretten oder mehr täglich gegenüber 33%. Dabei wiesen die Speiseröhrenkrebsfälle einen größeren Prozentsatz von Zigarren- und Pfeifenrauchern (28% gegenüber 19%), auch einen höheren Prozentsatz von Tabakkauern (21% gegenüber 10%) auf.

Alkohol wurde von den Patienten mit Speiseröhrenkrebs in größerem Ausmaß getrunken als in der Kontrollgruppe: 71% konsumierten täglich über drei Alkoholeinheiten (eine Einheit entsprechend 360 ccm Wein oder 720 ccm Bier) gegenüber 26% in der Vergleichsgruppe. Über sieben Alkoholeinheiten tranken 34% im Vergleich zu 13%. Das größte Risiko wiesen die starken Whisky-Trinker auf. Die Autoren nehmen an, daß Alkohol wahrscheinlich die karzinogene Wirkung des Tabaks auf die Ösophagusschleimhaut verstärkte. Sie wiesen nach, daß bei Fehlen von Rauchen und starkem Alkoholkonsum die Häufigkeit des Ösophaguskrebses in USA mindestens um 80% reduziert wäre und noch geringer als heute bei den Frauen, da einige der heute bei Frauen festgestellten Speiseröhrenkrebs Personen mit erhöhtem Konsum beider Genußmittel betreffen.

Für die Zusammenhänge exogener Schädigung durch Tabak und Alkohol mit Speiseröhrenkrebs ist auch das in allen zivilisierten Ländern nachgewiesene Betroffensein vorwiegend der Männer (durchschnittliches Verhältnis männliches zu weiblichem Geschlecht in der Schweiz 7 : 1, weitere Zahlen siehe [62]) anzuführen.

d) Am *Nervensystem* wirkt sich das Tabakrauchen ebenso wie am Magen-darmkanal nicht direkt krankheitserzeugend aus, sondern nurmehr in der *Beeinflussung gewisser Funktionen, vor allem des vegetativen Systems*. Gerade die

angenehme Sensation der leichten Entspannung und Stimulation, die das Rauchen zum Genußmittel macht, beruht auf seiner Einwirkung auf das Nervensystem. Hier liegt ebenfalls der *Grund für eine Sucht*, indem nach abgeklungenem Effekt ein leichtes Unbehagen auftritt und ein Bedürfnis zu erneutem Rauchen entsteht, was bei dem kurzfristigen Einfluß der Zigarette zu einem *Circulus vitiosus*, zur Zunahme der Anzahl der gerauchten Zigaretten im Tagesablauf führt. Es kann sich schließlich aus dem gemütlichen Rauchen nach den Mahlzeiten ein krankhaftes Kettenrauchen, eine Sucht entwickeln, bei der nurmehr das Anzünden der Zigaretten, das Rollen im Munde, das Inhalieren einiger Züge, dann das Wegwerfen des Stummels die Nerven für einige Minuten entspannt und bei der gleich wieder durch Neuanzünden einer weiteren Zigarette der Prozeß sich wiederholt.

Es ist aber zu betonen, daß Nikotin im Gegensatz zu andern Sucht- und Genußmitteln, wie zum Beispiel Alkohol oder Haschisch, nicht störend in die tieferen seelischen Vorgänge eingreift. Der *Intellekt und die Ganzheit der Person* bleiben *unversehrt*, wie dies *Pohlisch* [63] detailliert ausgeführt hat. Rauchen erzeugt keinen Rausch und keine Änderung des Ichs. Rauchen kann das Individuum, das die Sucht hat, schädigen, aber nicht seine Familie oder die Umgebung wie der Alkoholabusus. Daß ruhelose, aber auch energische und impulsive Personen mehr zum Rauchen hingezogen sind, im Gegensatz zu den bei den Nichtrauchern häufiger gesehenen stillen, konsequent arbeitenden Personen, daß also die Persönlichkeitsanlage schon zum Rauchen oder Nichtrauchen disponiert, hat *Heath* [64] besonders betont.

Daß die *Konstitution* wie bei andern Süchten auch beim Rauchen *mitbestimmend* ist, haben neuere Studien von *Eysenk* und Mitarbeitern [65] in England bestätigt. Sie gingen den Persönlichkeitstypen nach C. G. Jung nach und haben 2360 Männer mit verschieden hohem Tabakkonsum schriftlich befragt. Bei den Zigarettenrauchern dominierte der extravertierte Typ. Solche Menschen leben intensiver, trinken mehr Alkohol, neigen mehr zu ungeordnetem Lebenswandel, zeigen auch gehäufteres Auftreten maligner Tumoren, «sie leben sich schneller ab». Dagegen finden sich strenge, harte Personen mit puritanischer Haltung auch sich selbst gegenüber nur sehr selten in der Gruppe der chronischen Raucher. Pfeifenraucher gehören im Gegensatz zu Zigarettenrauchern überwiegend zur Gruppe der Introvertierten. Zwillingsuntersuchungen haben auch *genotypische Einflüsse* für die Rauchgewohnheiten nahegelegt. *Friberg* und Mitarbeiter [66] stellten bei 59 Paar monozygoter Zwillinge in 76% sehr ähnliche Rauchgewohnheiten fest, bei 59 Paar bizygoter Zwillinge in 58% (Differenz immerhin nicht sehr auffallend). *Fisher* [67] hat in England ähnliche Statistiken mitgeteilt. Auf die konstitutionellen Momente kann man auch die altbekannte Tatsache zurückführen, daß eine Gruppe von Personen infolge Überempfindlichkeitserscheinungen auf Tabakrauchen (Erbrechen, Kollaps bereits beim ersten Versuch zu rauchen) überhaupt nicht zu chronischen Rau-

chern werden kann. Konstitutionelle Einflüsse sind auch dafür verantwortlich zu machen, daß nicht alle starken Raucher gleich rasch und gleich häufig Veränderungen der Atemwegschleimhäute und damit pulmonale Komplikationen, wie Karzinom, und auch nicht gleich oft koronare Veränderungen und damit Neigung zu Herzinfarkt im Zusammenhang mit dem Rauchen aufweisen. Diese *konstitutionellen Momente treten aber gegenüber den exogenen Umweltseinflüssen* beim Zustandekommen des chronischen Rauchens, gleich auch wie bei anderen Süchten, zahlenmäßig *ganz zurück*, indem die gesellschaftlichen Sitten, die Macht der Gewohnheit wesentlich sind für das intensive Rauchen. Wie ein Editorial des British Medical Journal 1959 resümiert, vermögen die Erhebungen über ein vererbtes Element in der Prädisposition zum Rauchen ebenso wenig den großen Anstieg der Lungenkrebsmortalität, das vorwiegende Vorkommen dieses Krebses bei Männern mit Zigarettenrauchinhalation wie auch den ständigen Anstieg der Gesamtsterblichkeit vom Nichtraucher zum leichteren Raucher bis zum starken Zigarettenraucher in der gleichen Altersstufe zu erklären. Der Ausspruch «smoking is spread by smokers, by their example and persuasion», den *Johnston* [68] im Anschluß an die von der Tabakindustrie ermöglichte Enquête von *Eysenk* wieder erwähnt hat, gilt noch immer.

Als *direkte Nervensystemschädigungen* durch das Rauchen sind bekannt: bei einzelnen Personen Auftreten von Kopfschmerzen, die bei Absetzen des Rauchens wieder verschwinden, von Migräne, von Schwindel, von Zittern, all dies wohl vorwiegend auf Individuen beschränkt, die eine Überempfindlichkeit auf Nikotin aufweisen. Als Nikotinabususfolge wurde eine degenerativ-toxische Optikusschädigung, bezeichnet als *Tabak-Alkohol-Amblyopie*, schon seit langem beschrieben. Inwieweit aber tatsächlich hier dem Nikotin eine ursächliche Rolle zukommt, ist nicht eindeutig. Oft war eine Kombination von Unterernährung (in Kriegsverhältnissen), chronischem Alkoholabusus und hohem Tabakkonsum, speziell mit schlechtem, eventuell toxischem Pfeifentabak, vorhanden. Neuere Untersuchungen fehlen. Ein Vitamin-B-Mangel scheint mitzuspielen (Übersicht siehe [70], [71]). Bei *Arteriosklerose der Hirngefäße* kann unter chronischem Nikotineinfluß eine *Verschlechterung* der Zirkulation und damit eine Begünstigung zu Schlaganfällen eintreten (*Lickint* [69]).

e) An den *Urogenitalorganen* ist der *Krebs der Harnblase* in Beziehung zum Tabakrauchen gebracht worden. Es ist von Interesse, daß die Harnblase gleich wie die Lunge eines der wenigen Organe ist, in welchem Krebsbildung häufiger geworden ist. Eine Ähnlichkeit des Morbiditätsanstiegs der Blasen-tumoren bei Männern mit dem Anstieg der Todesrate an Bronchialkarzinom unter den Männern ab 1931 ist *Clemmesen* und *Nielsen* [72] 1955/56 in Kopenhagen aufgefallen, vor allem da dort keine industriellen Blasenkarzinome in Betracht kamen (kein Blasenkrebs der Anilinarbeiter wie in anderen Staaten). Seither sind statistische und experimentelle Studien über diese Frage in verschiedenen Ländern unternommen worden. Retrospektive Untersuchungen an

Blasenkrebsfällen mit nachträglicher Eruiierung ihrer Rauchergewohnheiten ergaben sowohl in der Serie von *Lilienfeld* und Mitarbeitern [73] in den USA 1956 bei 321 Patienten mit Harnblasenkrebs einen signifikant höheren Prozentsatz von Zigarettenrauchern wie bei Vergleichsgruppen, als auch bei den 60 Patienten mit diesem Krebs, die in Paris von *Denoi*x und *Schwartz* 1956 mit andern Patienten und Normalpersonen verglichen wurden. Prospektive Studien von *Hammond* und *Horn* [17] als auch von *Dorn* [18] wiesen einen statistischen Zusammenhang zwischen Tabakrauchen und Blasenkrebs nach mit Zunahme der Todesrate bei Anstieg der Raucherintensität. Immerhin sind die Zahlen der Blasenkrebsfälle bei diesen zwei großen Umfragen nicht sehr groß (106 respektive 29). Es wird in Zukunft auf die Möglichkeit des Eindringens von Tabakkarzinogenen durch die Luftwege, Resorption in die Blutbahn und Ausscheidung von metabolitischen Produkten mit noch vorhandenen karzinogenen Eigenschaften geachtet werden müssen. Weitere dänische Statistiken von *Clemmesen* und *Nielsen* [75] zeigten, daß die Zahl der Krebse und der Papillome der Harnblase in Kopenhagen von 1943 bis 1947 zu 1948 bis 1952 sich nahezu verdoppelt hat, wohingegen in Provinzstädten und Landgebieten die Zunahme gering und bei Frauen sowohl in der Stadt wie auf dem Land kein Anstieg vorhanden war. Dabei war der Zigarettenkonsum bei den Männern in Kopenhagen viel größer als in den Landdistrikten und bei Frauen überhaupt relativ gering. *Lockwood* [76] aus dem dänischen Institut für Krebsregistratur hat 1961 alle erhältlichen Daten zusammengestellt. Bei seinem Material mit 369 Blasentumoren (darunter 67 Frauen) und der gleichen Zahl von zwei Kontrollgruppen stellte er eine sichere statistische *Beziehung zwischen exzessivem Tabakrauchen und Auftreten von Blasentumoren*, sowohl *benignen wie malignen*, bei Männern fest, und zwar für starke Raucher mit allen Sorten von Tabak, während Zusammenhänge mit anderen toxischen oder beruflichen Faktoren nicht vorhanden waren. Die Beziehung ist aber nicht so stark wie für Zigarettenrauchen zu Bronchialkarzinom. Es zeigt dies an, daß im Tabakrauch nur eine der Möglichkeiten der Blasenkrebsentstehung aufgedeckt ist, daß stets auch andere krebsfördernde Ursachen mit in Betracht gezogen werden müssen.

Auf die *Geschlechtsorgane* ist vielfach eine schädigende Wirkung des starken Rauchens behauptet worden, ohne daß aber der Kritik standhaltende Beweise für eine Läsion der männlichen oder der weiblichen Keimdrüsen bis jetzt erbracht werden konnten. Einzig für vermehrtes *Auftreten von Frühgeburten* bei stark rauchenden Frauen liegen drei beachtenswerte neue Statistiken vor.

Simpson [77] fand unter 7499 Geburten in Kalifornien eine doppelt so große Zahl der Frühgeburten bei rauchenden Frauen als bei Nichtraucherinnen. Der Prozentsatz der Frühgeburten (Geburtsgewicht unter 2150 g) betrug für Nichtraucherinnen 6,39%, bei Zigarettentageskonsum von 11 bis 15 bereits 11,36%, bei 21 bis 30 Zigaretten täglich 25%, bei 31 Zigaretten und mehr 33,3%. Am Baltimore-City-Hospital [79] zeigten Frauen schwarzer Rasse einen Prozentsatz der Frühgeburten bei Nichtraucherinnen von

11,1%, bei gelegentlichen Raucherinnen 11,2%, das heißt gleich, bei 1019 Raucherinnen von $\frac{1}{2}$ bis 1 Päckchen täglich 18,4%, bei 48 Raucherinnen mit mehr als 1 Päckchen täglich während der Schwangerschaft 22,9%. Das mittlere Geburtsgewicht war bei den Kindern der Raucherinnen niedriger. Dabei lag in USA 1958 die Durchschnittsprozentzahl der Frühgeburten auf 12,9.

Die Erhebungen von *Lowe* [78] in sechs Frauenkliniken in Birmingham GB, an 2042 Frauen, die geboren hatten, wies bei Personen, die während der Schwangerschaft geraucht hatten, ein niedrigeres Gewicht der Kinder nach (-170 g), welche Gewichtsreduktion wesentlich mehr betrug als die Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Kindern und zwischen Erstgeborenen und Spätgeborenen. Es wird dem Nikotin eine direkte Verzögerung des Wachstums des Fötus zugeschrieben. Auch die beiden vorgenannten Arbeiten weisen auf Nikotin als Vasokonstriktor hin, das die Blutzufuhr zur Plazenta vermindert und nehmen an, daß auch eine Minderernährung von Frau und Kind durch das Rauchen entstehe.

Hingewiesen sei auf die Tatsache, daß die fötale Pulsfrequenz ansteigt, wenn eine schwangere Frau eine Zigarette raucht, und daß bei Säuglingen, die während des Rauchens der Mutter gestillt wurden, wiederholt Nikotinintoxikationssymptome beobachtet worden sind.

Ganz allgemein ist für die *Beziehung eines Genußmittelgiftes zu Krankheiten* zu sagen, daß die exogen in den Körper kommenden, an sich oft kleinen, aber immer wiederholt zugeführten Giftprodukte, oft nicht alleinige Ursachen für das Manifestwerden einer Krankheit sind. Auf das Problem Tabakschaden angewendet, bedeutet dies, daß ein Zusammenwirken mehrerer endogener oder exogener Faktoren für die Bewertung der Krankheitsentstehung beim einzelnen stets Schwierigkeiten in der Bewertung der verschiedenen Faktoren bedingt. Die statistische Erfassung der Einzelursachen bleibt deshalb schwierig und läßt subjektiven Vorurteilen auch dabei beträchtlichen Raum. Solche *multiplen Faktoren* sind in Betracht zu ziehen, zum Beispiel

für chronische Bronchitis: Tabakrauch – verschmutzte Luft – Erkältungsnoxen,
für Lungenemphysem: Tabakrauch – Bronchiolitis – anlage- und altersbedingte Lungen- und Brustkorbveränderungen,
für Herzinfarkt: Nikotin – Ernährung – psychischer Stress – degenerative Arteriosklerose,
für Speiseröhrenkrebs: Tabakkarzinogene – Alkohol – Ernährungsstörungen.

Je jünger der Erwachsene, je größer der Tabakkonsum in bezug auf Tageszufuhr und Dauer über Jahre, je intensiver die Inhalation des Tabakrauches, um so mehr treten konstitutionelle und Abnutzungsfaktoren in den Hintergrund und um so eher ist der Faktor Tabak, dessen Nikotin und dessen Karzinogene als Ursache für Erkrankungen des einzelnen in Betracht zu ziehen.

Die Übersicht über Zusammenhänge zwischen Tabakrauchen und bestimmten Krankheiten, die sich hier fast ausschließlich auf Arbeiten der letzten zehn Jahre stützt, zeigt auffallend *übereinstimmende Resultate* aus den verschiedenen

sten Ländern bei den einzelnen hier in Betracht gezogenen pathologischen Zuständen, welche die schon früher in der ärztlichen Praxis an Einzelfällen aufgedeckten Beziehungen von Krankheit und Tabak nun auf breiter Basis statistisch erhärtet und auch zusehends mehr experimentell untermauert haben. Der Kürze des Referats entsprechend konnten nur die wesentlich erscheinenden Erhebungen und auch diese nicht vollständig erwähnt werden, so daß für Details auf die hinten angegebenen Einzelpublikationen und auf die wenigen neueren Zusammenfassungen (*Wynder* [81], *van Proosdy* [80], *Gsell* [5]) verwiesen sei. Wenn der Laie heute fragt, ob *Zusammenhänge zwischen Rauchen und Krankheit*, besonders auch Krankheiten mit tödlichem Ausgang bestehen, so darf dies unverblümt *bejaht* werden. Wenn er nach den Krankheiten fragt, die hier *in Betracht kommen*, so sind es:

- Krebsleiden, und zwar an den Atemwegen der Lungenkrebs und der Kehlkopfkrebs, dabei nicht sämtliche Formen, wie vorne näher ausgeführt wurde, ferner unter den bösartigen Geschwülsten die Mundkrebse, und, wenn auch nicht so eindeutig und nur für einen Teil der Fälle, der Blasenkrebs und der Speiseröhrenkrebs.

- Chronische Katarrherkrankungen der Luftwege, so chronische Bronchitis, chronische Bronchiolitis, auch Laryngitis und als deren Folgeerscheinung eine beträchtliche Gruppe des Lungenemphysems.

- Unter den Gefäßleiden die arteriellen Verschußkrankheiten der peripheren Gefäße jugendlicher Personen, bekannt als Morbus Búrger, und bei den Herzkrankheiten Koronarsklerose und Herzinfarkt, ganz eindeutig bei den jüngeren Jahrgängen unter 50 Jahren, später zusehends zurücktretend und nur noch als Teilfaktor in Betracht kommend im Vergleich mit der degenerativen Arteriosklerose, die jetzt an erste Stelle tritt.

- Am Magendarmkanal die Begünstigung der Chronizität und den Rückfall der primär nicht mit dem Rauchen in Zusammenhang stehenden Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre.

- Am Nervensystem Begünstigung von Störungen des vegetativen Systems, welche sich auch an andern Organen auswirken.

- In der Schwangerschaft die Begünstigung der Frühgeburt.

In Morbidität und Mortalität spielt chronisches starkes Rauchen als einer der vermeidbaren exogenen Faktoren eine zunehmend bedeutender werdende Rolle, die in direkter Beziehung mit dem immer noch anhaltenden Anstieg des Zigarettenkonsums, als dem exquisiten Genußmittel der Mitte des 20. Jahrhunderts, zu stehen scheint. Auf die Gegenmaßnahmen, auf die Bemühungen, dem Tabak die schädigenden, vor allem auch die karzinogenen Stoffe zu entziehen, wird in andern Arbeiten dieser Zeitschrift eingegangen werden. Auch wenn bis anhin ein faßbarer Effekt noch kaum zu sehen ist, so bleibt zu hoffen, daß die Prophylaxe, die heute noch auf die individuellen Maßnahmen der Reduktion oder des Verzichts des chronischen Rauchens und auf erzieherischen

allgemein-sozial-hygienischen Appell sich beschränken muß, einen Erfolg finden werde, wie er auch bei den exogen an den Menschen herantretenden Infektionskrankheiten erzielt worden ist.

Zusammenfassung

Vorgänglich der Darlegung der heutigen Kenntnisse über die Beziehungen von Krankheit und Tabakrauchen werden eigene Erhebungen über die heutige Häufigkeit des Tabakkonsums in der Schweiz in verschiedenen Berufs- und Altersgruppen, getrennt nach Geschlechtern und nach städtischen und ländlichen Verhältnissen, nach der Art der gebrauchten Tabaksorten, nach Prozentsatz des Inhalierens und des Filtergebrauchs gegeben. Daraus geht hervor, daß ein erheblicher Tabakkonsum bei Männern in 35 bis 55%, bei Frauen auch heute nur in 2 bis 9%, vorliegt. Es überwiegt das Zigarettenrauchen bei Männern um 75%, bei Frauen praktisch 100%, mit Ausnahme der Landwirte mit vorwiegend Stumpen- und Pfeifenrauchen. Eindeutige Zusammenhänge zwischen intensivem Tabakkonsum und Krankheit sind nachgewiesen: für Krebsleiden, und zwar an den Atemwegen für den Lungenkrebs (ohne die etwa 10% dieser Krebsform betragenden Adenokarzinome) und den Kehlkopfkrebs, ferner wenn auch weniger ausgesprochen für Krebs der Mundhöhle, der Speiseröhre und der Blase; für chronische Erkrankungen der Atemorgane, so chronische Bronchitis und Bronchiolitis und für einen beträchtlichen Teil der Lungenemphyseme; für manche Gefäßleiden, so für den Morbus Buerger Jugendlichen und für Koronarsklerose und Herzinfarkt des jüngeren und mittleren Erwachsenenalters, für das Nervensystem durch Störungen im vegetativen Apparat, was sich wieder an ganz verschiedenen Organen auswirkt. Es wird auf die Komplexität des Problems hingewiesen, wobei die Bestandteile des Tabakrauchs oft zusammen mit andern exogenen oder endogenen Faktoren auf die Gesundheit ungünstig sich auswirken.

Résumé

Avant d'exposer ce que l'on sait actuellement sur les relations entre la maladie et l'usage du tabac l'auteur fait connaître le résultat d'enquêtes personnelles sur la quantité de tabac consommée maintenant en Suisse par divers groupes d'âges et de professions, selon le sexe, le milieu (ville ou campagne), les sortes de tabac, l'inhalation et l'emploi de filtres à cigarettes. Il en résulte que de 35 à 55% des hommes et de 2 à 9% des femmes abusent du tabac en Suisse. Les trois quarts des hommes qui fument préfèrent la cigarette, les paysans fumant de préférence le cigare (« Stumpen ») et la pipe. Quant aux femmes qui fument, on peut dire que 100% environ fument la cigarette.

Il y a des relations manifestes entre une forte consommation de tabac et la maladie: pour ce qui concerne le cancer, il faut surtout mentionner celui du poulmon et celui du larynx, mais il y en a aussi d'autres (œsophage et vessie par exemple); pour ce qui concerne les maladies chroniques des voies respiratoires, il faut signaler la bronchite chronique, la bronchiolite et tout particulièrement l'emphysème pulmonaire; pour ce qui a trait aux maladies des vaisseaux, il y a la maladie de Buerger chez les jeunes, la sclérose des coronaires et l'infarctus du myocarde; quant au système nerveux, il faut mentionner les

troubles neuro-végétatifs qui ont des répercussions sur différents organes. L'auteur attire l'attention sur la complexité du problème, parce que les parties constitutives de la fumée du tabac souvent en connexion avec d'autres facteurs exogènes ou endogènes ont une action défavorable sur la santé.

Schrittum

- [1] *Gsell O.*: Schweiz. med. Wschr. 86, 669 (1956).
- [2] *Gsell O.*: Unsere Wege und Werk, Sandoz Hauszeitung 10, 105 (1956).
- [3] *Gsell O. und Reich Th.*: Ciba-Blätter Nr. 157, (1958).
- [4] *Gsell O. und Wyss B.*: Z. Präventivmedizin Nr. 6 S. 221 (1958).
- [5] *Gsell O.*: Tabakrauchen und Krankheit, Neulandverlagsgesellschaft Hamburg (1959).
- [6] *Gsell O.*: Schweiz. med. Wschr. 88, 349 (1958).
- [7] Leading Article Brit. Med. J. I, 115 (1961).
- [8] *Roth G. M. und Chick R. M.*: Circulation 17, 443 (1958).
- [9] *Thomas C. B. und Murphy E. A.*: J. chron. Dis. 8, 202 (1958) and Ann. int. Med. 50, 970 (1959).
- [10] *Juergens J. L., Barker N. W. und Hines E. A.*: Circulation 21, 188 (1960).
- [11] *Schettler G.*: Arteriosklerose. G. Thieme Verlag Stuttgart 1961, S. 228.
- [12] *Hasse H.*: in Ratschow: Angiologie, G. Thieme-Verlag Stuttgart 1959, S. 615.
- [13] *Silvette H., Larson P. S. und Haag H. B.*: Am. J. med. Scie. 234, 561 (1957).
- [14] a *Hegglin R. und Keiser G.*: Schweiz. med. Wschr. 85, 53 (1955).
- [14] b *Hegglin R.*: Schweiz. med. Wschr. 86, 1401 (1956).
- [15] *Schwartz D., Anguera G., Lenègre J.*: Revue Franç. Etude Clin. et Biol., i. Druck 1961.
- [16] *Sigler L. H.*: New York J. Med. 55, 3107 (1955). (1958).
- [17] *Hammond E. C. und Horn D. J.* Am. Med. Ass. 155, 1314 (1955) und 110, 1159 und 1924 (1958).
- [18] *Dorn H. F.*: Am. Statistician 8, 7 (1954) and Public Health Reports 74, 581 (1955).
- [19] *Wynder E. L., Lemon F. R. und Bross I. J.*: Cancer 12, 5 (1959).
- [20] *Gertler M. M. and White P. O.*: Coronary Heart disease in young adults, Cambridge (Mass.) 1954.
- [21] *Doll R. und Hill A. B.*: Brit. med. J. II, 1071 (1956).
- [22] *Mills C. A. und Porter M. M.*: Am. J. Med. Scie. 234, 35 (1957).
- [23] American Heart Association: Annals New York Ac. of Science 90, 1 (1960).
- [24] *Buechley R. W., Drake R. M., Breslow L.*: Circulation 18, 1085 (1958).
- [25] *Myerson M. C.*: Ann. Otol. Rhinol. 59, 541 (1950).
- [26] *Wallner L. J.*: Laryngoscope 64, 259 (1954).
- [27] *Le Jeune F. E.*: Trans. amerc. Otol. Soc. 55, 318 (1951).
- [28] *Friedberg S. A. und Wallner L. J.*: Arch. Otolaryng. 58, 521 (1953).
- [29] *Putney F. J. and O'Kaeje J. J.*: Ann. Otol. Rhinol. 62, 348 (1953).
- [30] *Blümlein H.*: Arch. Hyg. Münch. 139, 349 (1955).
- [31] *Wynder E. L., Bross I. J. and Day E. A.*: Cancer 9, 86 (1956).
- [32] *Davis P. J.*: Inaug. Diss. Basel 1959.
- [33] *Clough P. W.*: Ann. intern. Med. 45, 1235 (1956).
- [34] *Gsell O.*: Fortschr. Biol. Aerosol-Forschung, i. Druck, 1962.
- [35] *Phillips A. M., Phillips R. W. und Thompsons J. L.*: Ann. int. Med. 45, 216 (1956).
- [36] *Oswald M. C. und Medvei V. E.*: Lancet II, 843 (1955).
- [37] *Palmer K. N. V.*: Brit. med. J. I, 1473 (1954).
- [38] *Blackburn H., Brozek J. und Taylor H. L.*: Ann. int. Med. 51, 68 (1959).
- [39] *Franklin W. und Lowell F. C.*: Ann. int. Med. 54, 379 (1961).
- [40] *Higgins I. T. T.*: Brit. med. J. I, 325 (1959).
- [41] *Edwards F., McKewon T. und Whitfield A. G. W.*: Lancet I, 196 (1959).
- [42] *Landa E.*: Österr. Ärztezeitung 16, 182 (1961).
- [43] Leading Article: Smoking and chronic Bronchitis in USA: Lancet II, 7112 (1959).
- [44] *Lowell F. C. und Mitarb.* Ann. int. Med. 45, 268 (1956).
- [45] *Abbott O. A., Hopkins W. A., van Fleet W. E., Robinson J. S. A.*: Thorax, -London 8, 116 (1953).

- [46] *Flick A. J. und Paton R. R.*: Arch. int. Med. 104, 518 (1959).
- [47] *Siegert F. K.*: Fortschr. Biol. Aerosolforschung i. Druck 1961.
- [48] *Pascua M.*: Bull. Org. Monde Santé, 5 (1955).
- [49] *Wiesler H.*: Verh. Schweiz. Naturf. Ges., 174 (1960).
- [50] *Gsell O.*: Oncologia X, 157 (1957).
- [51] *Cornfield J., Haenszel W., Hammond E. C., Lilienfeld A. M., Shimkin M. B. und Wynder E. L.*: J. Nat. Cancer Institute 22, 173 (1959).
- [52] *Berkson J.*: J. Am. Stat. Assoc. 53, 28 (1958).
- [53] *Steigmann F. und Mitarb.*: Am. J. Gastroenterology 22, 399 (1954).
- [54] *Doll R., Jones F. A. und Pygott F.*: Lancet I, 657 (1958).
- [55] *Hafer E.*: Prakt. Gastroenterologie, G. Thieme-Verlag Stuttgart, 1956.
- [56] *Werthemann A. und Huber F.*: Schweiz. Z. Path. und Bakt. 20, 51 (1957).
- [57] *Rechenberg von H. K., Roches Ph. und Huber F.*: Schweiz. med. Wschr. 89, 176 (1959).
- [58] a *Holland, J. Js., Lü-Fu-Hua*: Frankf. Zschr. Path. 46, 513 (1934).
- [58] b *Sadowski D. A., Gilliam A. G. und Cornfield*: J. Nat. Cancerinst. 13, 1237 (1953).
- [58] c *Ebenius B.*: Acta Radiol. Supp. 48, 1 (1943).
- [59] a *Schinz H. R. und Wellauer J.*: Gesundheit und Wohlfahrt, 515 (1955).
- [59] b *Wynder E. L. und Bross I. J.*: Brit. Med. J. I, 1137 (1957).
- [59] c *Schwartz D., Denoix P. F. und Anguera G.*: Bull. Ass. Franc. Cancer 44, 336 (1957).
- [59] d *Mills C. A. und Porter M. M.*: Cancer Res. 10, 539 (1950).
- [60] a *Sanghi L. D., Rad K. C. M. und Khanolkar V. R.*: Brit. Med. J. I, 1111 (1955).
- [60] b *Paymaster J. C.*: Cancer 9, 431 (1956).
- [61] *Gsell O. und Löffler A.*: Dtsch. med. Wschr. i. Druck 1962.
- [62] *Wynder E. L. und Bross I. J.*: Cancer 14, 389 (1961).
- [63] *Pohlisch K.*: Tabak, Betrachtungen über Genuß- und Rauschpharmaka, G. Thieme, Stuttgart 1954.
- [64] *Heath C. W.*: Arch. int. Med. 101, 377 (1958).
- [65] *Eysenck H. J., Tarrant M. und Woolf M.*: Brit. med. J. 1456 (1960).
- [66] *Friberg L. und Mitarb.*: Brit. med. J. I, 1090 (1959).
- [67] *Fisher R. A.*: Brit. med. J. II, 297 (1957) und Nature London 182, 108 (1958).
- [68] *Johnston L.*: Brit. med. J. I, 1895 (1960).
- [69] *Lickint F.*: Nikotin und Kreislauf, Hoheneck Verlag Hamm (Westf.) 1958.
- [70] *Doggart J. H.*: The Fractionner 1088, 204 (1959).
- [71] *Maxwell H. W.*: Texas St. J. Med. 49, 137 (1953).
- [72] *Clemmesen J. und Nielsen A.*: Dan. med. Bull. 3, 36 (1956).
- [73] *Lilienfeld A., Levin M. und Moore G.*: Arch. int. Med. 93, 129 (1956).
- [74] *Denoix P. und Schwartz D.*: Bull. du Cancer 43, 387 (1956).
- [75] *Clemmesen J. und Nielsen A.*: J. Nat. Cancer Inst. 19, 989 (1957).
- [76] *Lockwood K.*: Acta Path. et Microbiol. Scand. Suppl. 145, Vol. 51, 1 (1961).
- [77] *Simpson W. J.*: Am. J. Obst. Gynec. 73, 808 (1957).
- [78] *Lowe C. R.*: Brit. med. J. II, 673 (1959).
- [79] Médecine et Hygiène Nr. 509 vom 28. Juni 1961, S. 542.
- [80] *Proosdy van C.*: Smoking, Elsevier Publ. Co. Amsterdam 1960.
- [81] *Wynder E. L.*: The biologic effects of tobacco. Little, Brown And Co., Boston 1955.
- [82] *Wynder E. L.*: New Engl. J. Med. 264, 1235 (1961).
- [83] *Little C. C.*: New Engl. J. Med. 264, 1241 (1961).
- [84] *Auerbach O., Hammond E. C. et al.*: New Engl. J. Med. 265, 253 (1961).
- [85] *Spain, D. M. und Nathan, I. J.*, J. Am. Med. Ass. 177, 683, 1961.
- [86] *Dörken, H.*, Koronarverschluss. Thieme Verlag Stuttgart 1961.
- [87] *Leading Article*, Brit. med. J. II, 973 und 1004, 1961.