

Rauchen und Gesundheit – Wissenschaftliche Schwerpunkte

K. Bättig

Zusammenfassung

Statistische Untersuchungen haben Assoziationen zwischen Rauchen und größerer Häufung verschiedener Todesursachen ergeben. Die wichtigste praktische Folge dieser Ergebnisse bestand bis heute in einer Intensivierung der biologischen Forschung auf dem Gebiet Tabak und Gesundheit. Obwohl eine Lösung des Problems nicht in Sicht ist, beginnen sich trotzdem verschiedene Schwerpunkte abzuzeichnen, die in dieser Übersichtsarbeit kurz skizziert werden.

Résumé

Des recherches statistiques ont résulté en d'associations entre l'habitude de fumer et une augmentation de différentes causes de mort. La conséquence pratique la plus importante de ces résultats a été jusqu'à présent l'intensification de la recherche biologique scientifique dans le domaine tabac et santé. Malgré le fait qu'une solution du problème n'est pas encore en vue, plusieurs points capitaux commencent à se montrer, qui sont esquissés dans cet aperçu.

Erst im letzten Jahrzehnt hat die Frage nach eventuellen Gesundheitsschäden durch das Rauchen größere Aktualität erlangt. In diesem Zeitabschnitt ging die wissenschaftliche Entwicklung recht stürmisch vor sich. Epidemiologische, pharmakologische, chemische, biochemische, toxikologische, psychologische und soziologische Untersuchungen sind in solcher Zahl erschienen, daß eine Übersicht nicht mehr leicht erscheint.

Trotz der großen Fortschritte kann man sich heute der Erkenntnisse nicht verschließen, daß die Forschung wohl noch einen viel weiteren Weg zum Ziel vor sich als hinter sich hat. Neue Forschungen erbringen noch immer mehr neue Rätsel als sie alte Fragen zu lösen vermögen.

Angesichts dieser Lage mag der Versuch vermessen erscheinen, eine Übersicht zu wagen. Die Beschränkung auf einige Schwerpunkte drängt sich auf. In einer sehr eingehenden Form haben unter anderen kürzlich *Roe* und *Walters* [1] das Problem behandelt.

1. Statistische Bedingungen – Allgemeine Voraussetzungen der Hypothese der Schädlichkeit des Rauchens

Die wissenschaftlichen Kriterien, die eine Beziehung zwischen Ursache und Wirkung zwischen der einen oder anderen Krankheit und dem Rauchen erlauben, können gleich formuliert werden wie für irgendeinen anderen Krankheitsgrund. Vier hauptsächliche Bedingungen müssen erfüllt sein, nämlich:

1. Korrelative Zusammenhänge fester und reproduzierbarer Art müssen zwischen der Ursache und der Krankheit bestehen. Auf dem Gebiet des Rauchens wurden solche mit folgenden Methoden nachgewiesen:

– Globalvergleiche zwischen der Häufigkeit der verschiedenen Krankheiten und Todesursachen einerseits und dem Tabakkonsum andererseits.

– «Retrospektive» Analyse der Gewohnheiten der Raucher mit der Krankheitsursache oder – im Fall der Verstorbenen – mit der bekannten Todesursache.

– «Prospektives» Abwarten und Beobachten von Krankheiten und Todesfällen von Rauchern mit bekannten Gewohnheiten gemäß der «follow-up»-Technik.

2. Das Krankheitsrisiko müßte sich verringern im Falle der Eliminierung oder Verminderung der in Frage stehenden Ursache.

Auch diese zweite, unumgängliche Bedingung, um eine Verbindung Rauchen–Krankheit herzustellen, ist weitgehend erfüllt. Hingegen ist dies nur teilweise der Fall bei den übrigen Bedingungen, die erfüllt sein sollten.

3. Verwechslungen von Scheinursache und Ursache, wie sie beim Vorliegen von «Bias» möglich sind, müssen sich mit Sicherheit ausschließen lassen. Was man unter «Bias» versteht, geht aus dem folgenden Beispiel hervor:

Man hat beobachtet, daß die Häufigkeit von Leberschrumpfung bei den Rauchern größer ist, obschon diese Krankheit immer als typisch für die Alkoholiker angesehen wurde. In der Folge konnte man aber zeigen, daß die Häufigkeit dieser Krankheit wieder normal ist, sobald man aus der Statistik die großen Alkoholkonsumenten ausschließt, wie zum Beispiel die Barmen, die Handelsreisenden, die Hoteliers und Restaurateure. Die Scheinbeziehung des Rauchens zur Zirrhose ergab sich daher aus der Tatsache, daß die Nichtraucher auch oft Abstinenter sind und umgekehrt [2].

Eine große Zahl solcher «Bias» ist schon entdeckt worden. Das Rauchen sollte natürlich dort als Krankheitsursache betrachtet werden, wo solche Scheinbeziehungen mit Sicherheit ausgeschlossen werden können.

4. Man müßte die vermutete Beziehung «Ursache–Krankheit» experimentell am Tier darstellen können. Solche experimentelle Imitationen des Raucheffektes am Tier würden nicht bloß gestatten, den Kausalmechanismus besser

zu erkennen, sondern auch Ansatzpunkte zur Eliminierung der ungünstigen Faktoren des Rauchens zu finden.

Beim Rauchen ist besonders diese letzte Bedingung nur lückenhaft oder nicht erfüllt. Dies ergibt gesamthaft eine wenig erfreuliche Situation. Die vorliegenden Studien betreffend die Punkte 1–3 lassen beinahe keinen Zweifel mehr, daß das Rauchen gesundheitsschädigend ist. Dagegen sind die gegenwärtigen Kenntnisse betreffend Punkt 4 noch fragmentarisch. Sie sprechen aber ebenfalls stärker für die Hypothese der Schädlichkeit des Rauchens als dagegen. Andererseits genügen sie nicht, um den Weg zu konkreten Maßnahmen zur Verbesserung der Tabakprodukte zu zeigen.

2. Resultate der epidemiologischen Studien

Es soll an dieser Stelle nur auf die Resultate von prospektiven Studien hingewiesen werden, da bei ihnen die Anzahl der Beobachtungen bedeutend höher war als bei den anderen. Zudem besitzen sie einen größeren wissenschaftlichen Wert dank ihrer spezifischen Disposition.

Der «Terry-Report» [2] des amerikanischen Gesundheitsdienstes behandelt 7 prospektive Sterblichkeitsstudien; man hat die Rauchergewohnheiten von insgesamt 1 Million Raucher ermittelt, wovon ungefähr 60 000 in den folgenden Jahren gestorben sind.

Die drei folgenden Abbildungen zeigen eine vereinfachte Aufteilung dieser 60 000 Sterbefälle, aufgeschlüsselt nach den Gewohnheiten der Raucher und nach den Todesursachen. Die Resultate der 7 Studien wurden gesamthaft dargestellt, da zwischen den verschiedenen Arbeiten trotz beträchtlichen quantitativen Unterschieden dennoch kaum qualitative Unterschiede bestehen.

In Abb. 1 wird die Sterblichkeit aller Nichtraucher mit jener aller Zigarettenraucher verglichen.

Der graue Kreis stellt die Totalsterblichkeit der Nichtraucher dar. Die Größe der verschiedenen Sektoren zeigt die Aufteilung auf die verschiedenen Todesursachen. Die zwei ersten Abschnitte stellen zum Beispiel den Lungenkrebs, die Bronchitis und das Emphysem dar. Der Herzinfarkt beansprucht den größten Abschnitt.

Die Sterblichkeit der Zigarettenraucher ist durch die totale Oberfläche der Zeichnung dargestellt, die aus der Verlängerung der einzelnen Sektoren über den Grundkreis hinaus entsteht. Die Verlängerung der Abschnitte über den Grundkreis hinaus entspricht proportional der Exzeßsterblichkeit bei Rauchern gegenüber der bei Nichtrauchern. Die Proportion ist für jede Diagnose in Zahlen angegeben. Die Sterblichkeit an Lungenkrebs war bei den Rauchern ungefähr 11mal größer als diejenige bei den Nichtrauchern. Für die Bronchitis und das Emphysem ist dieses Verhältnis 6 : 1. Andererseits ist die Sterblichkeit bei

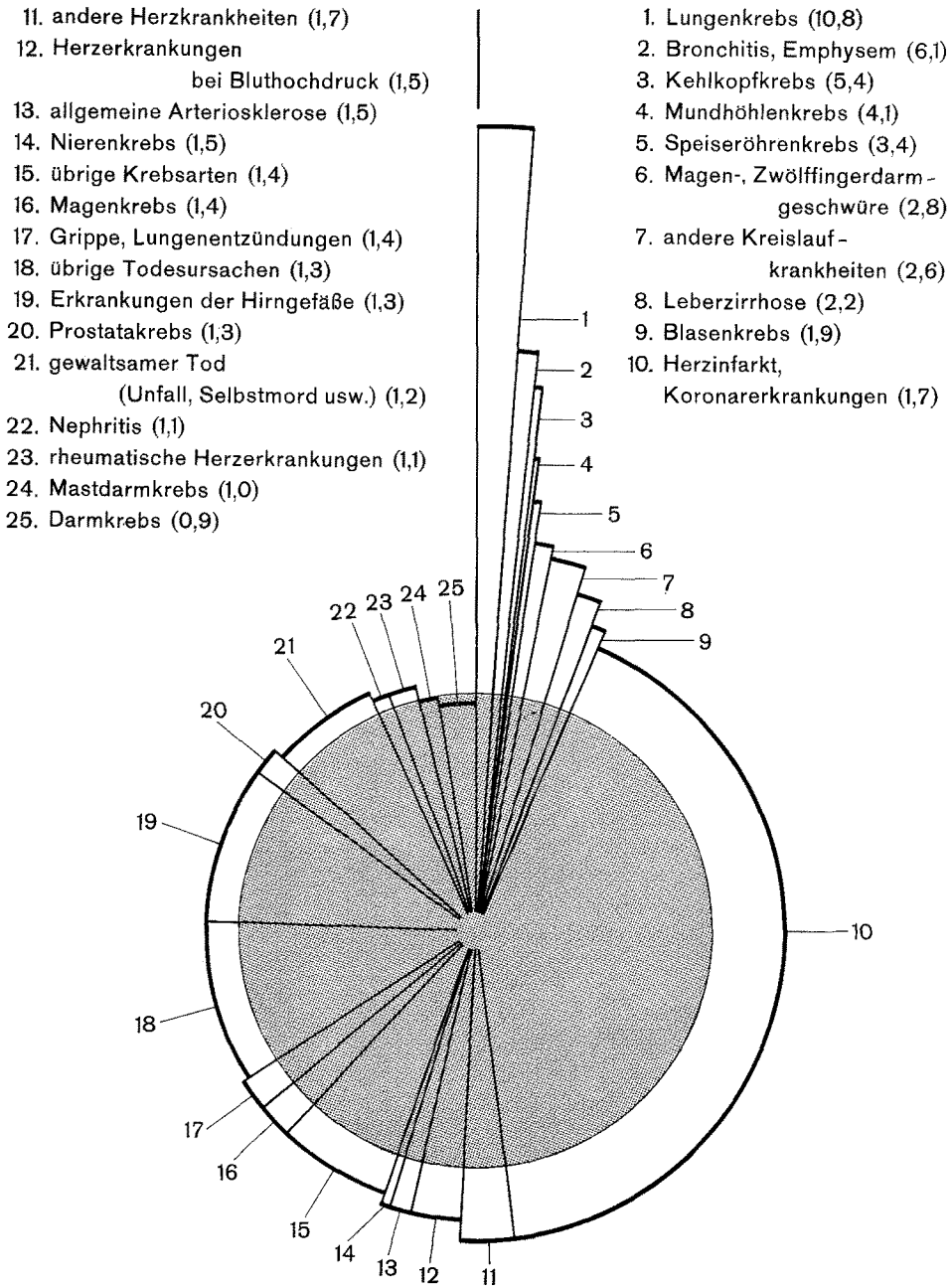


Abb. 1 Sterblichkeit der Nichtraucher verglichen mit jener der Zigarettenraucher

Sterblichkeit der Nichtraucher: dargestellt durch den grauen Teil jedes Sektors. Exzeßsterblichkeit der Zigarettenraucher: dargestellt durch die Verlängerung der Sektoren über den Grundkreis hinaus. Verhältnis zwischen der Sterblichkeit der Raucher und derjenigen der Nichtraucher: angegeben durch die Zahl hinter jeder Diagnose.

Rauchern durch Magenkrebs ungefähr gleich groß wie bei den Nichtrauchern. Die verschiedenen Diagnosen wurden auf den Kreis in der Reihenfolge der Größe der Exzeßsterblichkeit der Raucher angeordnet. Die Exzeßsterblichkeit war am ausgeprägtesten beim Krebs und Entzündungsprozessen der Atmungswege und des Verdauungstraktes. Auffallenderweise sind dies die Organe, welche dem Rauch am direktesten ausgesetzt sind.

Bei der folgenden Gruppe der Herzkrankheiten ist die Exzeßsterblichkeit der Zigarettenraucher bedeutend schwächer. Sie fällt jedoch trotzdem ins Gewicht, weil – im Gegensatz zur vorhergehenden Gruppe – es sich um Krankheiten handelt, die bereits bei Nichtrauchern sehr häufig sind. In absoluten Zahlen fällt die Exzeßsterblichkeit an Herzinfarkt daher viel mehr ins Gewicht als diejenige an Lungenkrebs.

In Abb. 2 werden die ehemaligen Zigarettenraucher mit Nichtrauchern verglichen. Die Technik der Zeichnung ist dieselbe wie diejenige der vorangegangenen Zeichnung.

Allgemein gesprochen ergibt sich ein ähnlicher Eindruck, aber die den Kreis überragenden Abschnitte sind kleiner geworden. Man kann daher sagen, daß die Exzeßsterblichkeit bei den Exrauchern im allgemeinen schwächer ist als bei den Rauchern. Als Exraucher wurden alle diejenigen Personen betrachtet, welche wenigstens 6 Monate vor der Umfrage aufgehört hatten zu rauchen.

Abb. 3 stellt einen Vergleich dar zwischen der Sterblichkeit der Nichtraucher und derjenigen der *Pfeifen- und Zigarrenraucher*. Die Exzeßsterblichkeit ist hier bedeutend schwächer als bei den Zigarettenrauchern und beschränkt sich auf Mundhöhlenkrebs, Speiseröhrenkrebs sowie Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre. Eine Assoziation zum Rauchen für entzündliche und emphysematische Krankheiten der Lunge und für die Kreislauforgane ist nicht ersichtlich.

2.1 Die Bedeutung der «Bias» (*Doppelursachen und Scheinursachen*) in der *Epidemiologie der Rauchersterblichkeit*

Die Abb. 1–3 scheinen ein ziemlich klares Bild zu geben. Immerhin würden sich beträchtliche Unterschiede im Verhältnis der Zahlen ergeben, wenn die gesammelten Arbeiten separat betrachtet würden. Jedoch war die allgemeine Tendenz von einer Statistik zur anderen qualitativ sehr ähnlich.

Beim Suchen nach den Ursachen der Unterschiede, die sich zwischen den Statistiken ergeben haben, hat man verschiedene «Bias» entdeckt. Daraus ergibt sich, daß – sei es beim Lungenkrebs, sei es beim Herzinfarkt – andere Faktoren als das Rauchen eine zusätzliche oder gar ausschlaggebende Rolle spielen.

Im folgenden die Faktoren, die statistisch mit dem Lungenkrebs verassoziiert sind:

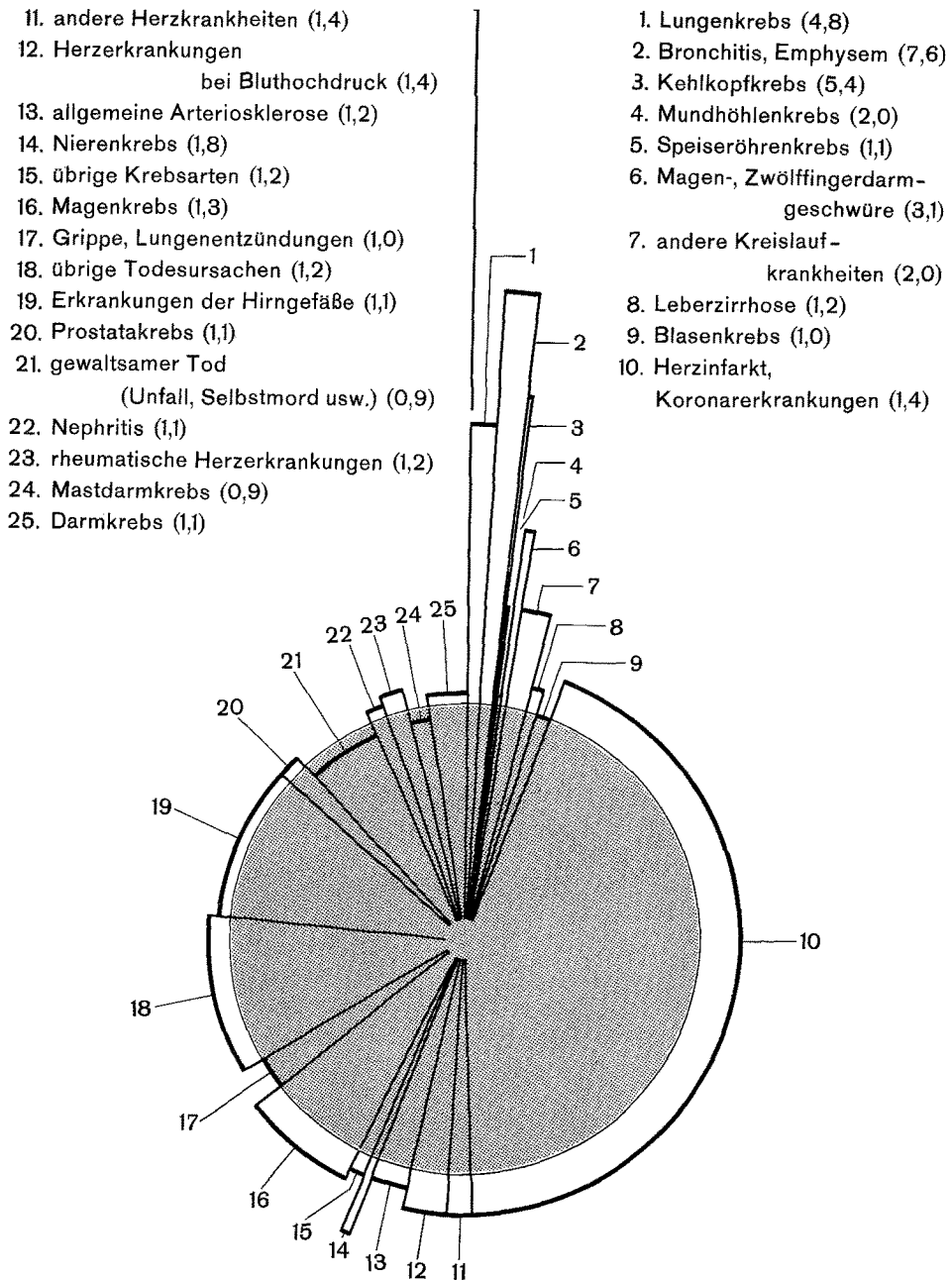


Abb. 2 Sterblichkeit der Nichtraucher verglichen mit derjenigen der Exraucher

Sterblichkeit der Nichtraucher: dargestellt durch den grauen Teil jedes Sektors. Exzeßsterblichkeit der Zigarettenraucher: dargestellt durch die Verlängerung der Sektoren über den Grundkreis hinaus. Verhältnis zwischen der Sterblichkeit der Raucher und derjenigen der Nichtraucher: angegeben durch die Zahl hinter jeder Diagnose.

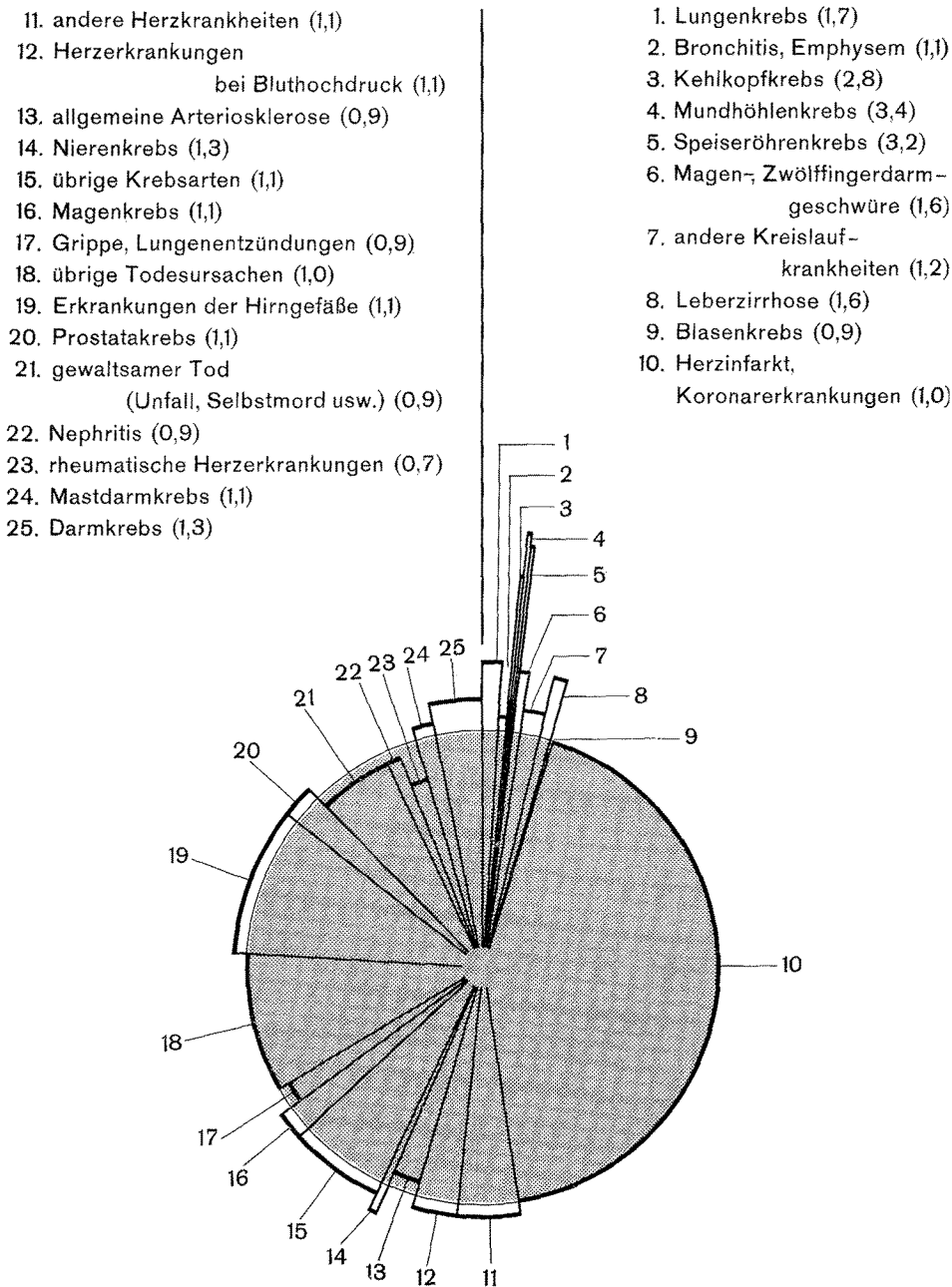


Abb. 3 Sterblichkeit der Nichtraucher verglichen mit derjenigen der Pfeifen- und Zigarrenraucher
 Sterblichkeit der Nichtraucher: dargestellt durch den grauen Teil jedes Sektors. Exzeßsterblichkeit der Zigarettenraucher: dargestellt durch die Verlängerung der Sektoren über den Grundkreis hinaus. Verhältnis zwischen der Sterblichkeit der Raucher und derjenigen der Nichtraucher: angegeben durch die Zahl hinter jeder Diagnose.

- | | |
|------------------------|--|
| Starke Assoziation : | – Rauchen |
| Schwache Assoziation : | – Rasse |
| | – Alter |
| | – Geschlecht |
| | – Geographische und klimatologische Lage |
| | – Genetische Disposition |
| | – Sozialwirtschaftliche Situation |
| | – Luftverunreinigung |

Unter diesen Faktoren ist die Assoziation des Rauchens zu der Krankheit die weitaus stärkste [1, 2]. Verschiedene gewichtige Argumente zeigen, daß dem inhalierten Rauch mehr Bedeutung zukommt als dem nichtinhalierten und daß die günstigere Situation der Pfeifen- und Zigarrenraucher mit einiger Wahrscheinlichkeit darauf beruhen dürfte, daß diese weniger oder nicht inhalieren.

Die anderen erwähnten statistischen Assoziationen sind teilweise schwächer und teilweise auch noch zweifelhaft. Sicher ist die Assoziation zwischen dem Lungenkrebs und dem Alter (und möglicherweise auch dem Geschlecht) relativ stark.

Die Rasse kann auch eine Rolle spielen, wie viele statistische interkulturelle Vergleiche zeigen. Ob es sich dabei um eine direkte oder indirekte Rolle handelt, ist aber noch nicht sicher abgeklärt.

Es scheint, daß die klimatologische Situation einen gewissen Einfluß hat. Man hat zum Beispiel bei Engländern mit gleichen Rauchgewohnheiten gefunden, daß ihr Risiko des Lungenkrebses bei Wohnsitz in England größer war als bei Wohnsitz in Südafrika. Es scheint auch, daß in England selbst das Risiko bei den niederen Bevölkerungsschichten größer ist als bei den gehobenen Schichten usw.

Des weiteren ist zu erwarten, daß andere zusätzliche Faktoren mit der Zeit noch erkannt werden. Aber es ist wenig wahrscheinlich, daß ein neuer Faktor den Tabak an Wichtigkeit überragen wird.

Beim Herzinfarkt ist die Situation dagegen viel weniger eindeutig. Wie der Lungenkrebs ist auch der Herzinfarkt statistisch an eine Reihe von Faktoren gebunden. Bis jetzt wurden die folgenden gefunden :

- Geschlecht
- Alter
- Genetische Disposition
- Blutdruck
- Cholesterin im Blut
- Rauchen (mit Inhalieren?)
- Ernährung
- Physische Tätigkeit
- «Stress» durch Erregungen

Hier ist der Faktor des Rauchens im Verhältnis zu den anderen Faktoren viel weniger dominierend als im Fall des Lungenkrebses. Man darf das Rauchen sogar «nur» als einen Faktor «unter den vielen anderen» betrachten.

Die Kenntnis dieser «Bias» wurde in den letzten Jahren sehr erweitert. Eines der langfristigen Ziele besteht in der Berechnung des «Totalrisikos» einer Bevölkerung für eine dieser Krankheiten (sei es der Lungenkrebs, sei es der Herzinfarkt) sozusagen in Form eines kybernetischen Modells. Zu diesem Zweck wird es notwendig sein, jedem der Elemente dieser «faktoriellen Gleichung» (wie zum Beispiel Alter, gesellschaftliche Stellung, Ernährung, Rauchgewohnheiten usw.) einen aus der Epidemiologie ermittelten Faktor zuzuordnen.

Angesichts dieser epidemiologischen Ergebnisse muß man sich fragen, ob, und wenn ja, wie man das wahrscheinliche Risiko, das das Rauchen für die Bevölkerung darstellt, ausmerzen kann.

Zu diesem Zwecke wäre es unerlässlich, den Mechanismus der biologischen Wirkung des Tabakrauches zu kennen.

3. Experimentelle Forschungen über die Wirkung des Tabakrauchens

3.1 Die Ziele

Es war naheliegend, daß sich neben der freien Hochschulforschung und der medizinischen Forschung auch die Zigarettenindustrie aus ihrer Sicht schon bald mit großer Aktivität dieses Problems angenommen hat.

Auf die größte und früheste Tätigkeit blickt der englische *Tobacco Research Council* [3] zurück; er verfügt heute über umfangreiche Laboratorien. Er umreißt seine Ziele in folgender Weise:

1. Die Erweiterung der epidemiologischen Kenntnisse. Ein Fernziel besteht darin, diejenigen Personen erfassen zu können, für die das Rauchen ein erhöhtes Gesundheitsrisiko darstellt. Wenn das möglich wäre, könnten diese Personen getrennt behandelt werden, und der Arzt hätte mehr Berechtigung und Aussicht auf Erfolg, wenn er ihnen vom Rauchen abratet.

2. Das Studium der biologischen Mechanismen, die zur Beeinträchtigung der Gesundheit durch das Rauchen führen. Das Endziel besteht darin, diese negativen Faktoren auszumerzen.

3. Das Studium der positiven Faktoren, die den Konsum des Tabaks angenehm machen. Das Ziel besteht darin, zu vermeiden, daß mit den «negativen» Faktoren des Tabakrauchens auch die «positiven» vermindert werden, da dies zur Folge haben könnte, daß die Raucher kompensatorisch intensiver oder mehr rauchen, um wieder zum vollen Genuß zu kommen.

Ähnliche Institutionen wurden auch von der deutschen und amerikanischen Zigarettenindustrie ins Leben gerufen. Zwischen den verschiedenen

Institutionen besteht eine enge Zusammenarbeit. Ebenfalls hat die vom Staat und von privaten Forschungsfonds finanzierte Forschung, besonders in den angelsächsischen Ländern, einen großen Umfang angenommen.

Ihr Endziel ist dasselbe: Auf irgendeine praktikable Weise die statistische Assoziation zwischen Rauchen und Krankheit zum Verschwinden zu bringen.

3.2 Die Theorie der direkten cancerogenen Substanzen im Tabakrauch

Neben den eventuellen genetischen, infektiösen (Virus), den physikalischen (Rg-Strahlen) Ursachen und neben der Mutationstheorie spielen die direkten exogen-chemischen Ursachen des Krebses heute eine große Rolle in der Forschung. Die experimentelle Isolierung fraglicher cancerogener Stoffe im Tabakrauch verlief bis heute in mehreren Etappen.

Vorerst hat man im Tabakrauch Stoffe finden können, die als direkt cancerogen bekannt sind, wovon als die wichtigsten [4] anzusehen sind:

- Benz (a) Pyren
- Dibenzo (a, i) Pyren
- Dibenzo (a, h) Anthracen
- Benzo (c) Phenathren
- Dibenz (a, i) Acridin
- Dibenz (a, h) Acridin

Das bekannte Benzopyren ist darunter das stärkste Cancerogen. Aber es ergab sich eine doppelte Enttäuschung: Einerseits ist diese Substanz im Rauch nur in winzig kleinen Quantitäten enthalten.

Andererseits ist die cancerogene Aktivität solch winziger Quantitäten nicht signifikant. Vor einigen Jahren hat *Wynder* [5] gefunden, daß die cancerogene Aktivität des Gesamtkondensates von Rauch auf der Mäusehaut 50mal höher ist als diejenige des Benzopyrens.

Dasselbe scheint auch der Fall zu sein bei den winzigen Quantitäten der radioaktiven Substanzen im Rauch, wie zum Beispiel das Polonium sowie einiger anderer cancerogener Wasserkohlenstoffverbindungen, die im Rauch entdeckt wurden.

3.3 Die Co-Cancerogene

Diesen enttäuschenden Ergebnissen folgte eine zweite Hypothese, nämlich diejenige der co-cancerogenen Substanzen. Man versteht darunter Stoffe, welche nicht für sich allein, sondern nur in Gegenwart anderer Stoffe, Krebs in der Rolle des «Auslösers» verursachen können [6].

Eine synergistische Wirkung bei der Krebsauslösung auf bepinseltem Mäusehaut wurde bei folgenden Teilfraktionen des Rauchkondensates gefunden:

<i>Fraktion des Rauchkondensates</i>	<i>Co-cancerogene Aktivität</i>
Säure-Fraktionen (phenolische)	+ + + +
Carboxyl-Gruppen	+ +
Basische Fraktionen	+
Neutrale Fraktionen	+ + + + +

Die Theorie der Co-Cancerogene läßt zahlreiche Möglichkeiten offen. Es wäre zum Beispiel auch denkbar, daß der Tabak nur die Co-Cancerogene liefert, währenddem die eigentlichen cancerogenen Substanzen aus der Umgebung stammen, wie zum Beispiel der Luftverunreinigung. So hat man bei Tieren gefunden, daß die Substanzen der Luftverunreinigung gefährlicher werden, wenn sie in Verbindung mit Tabakrauch gebracht werden.

In der letzten Zeit haben verschiedene Forscher die co-cancerogene Aktivität des Rauches studiert. Sie fanden, daß das Phenol und die neutrale Fraktion des Tabakrauches viel aktiver sind als die Carboxyl- oder basischen Fraktionen. Die Phenol-Fraktion wird gegenwärtig durch Zellulose-Azetat-Filter vermindert.

In England konnte *Day* [7] vom Tobacco Research Council in anderer Richtung einen interessanten Befund erheben. Man hat Kondensate, die mehrere Wochen alt waren, mit solchen von weniger als 24 Stunden verglichen, wobei sich die letzteren als aktiver erwiesen haben. Ob «Instant Condensates» noch aktiver seien, wird studiert. Man muß daraus schließen, daß sehr wahrscheinlich chemische Reaktionen im Rauch ablaufen, erst nachdem er die Zigarette verlassen hat, was die Lage noch komplizierter macht.

Diese systematischen Forschungen haben zu einer dritten Hypothese geführt, nämlich derjenigen einer unspezifischen krebsfördernden Aktivität des Rauches.

3.4 *Nichtspezifische krebsfördernde Aktivität*

Man stellte die Vermutung auf, daß gewisse Bestandteile des Rauches die Schleimhäute der Bronchien in einer nichtspezifischen Art reizen und dadurch für spätere Krankheiten, vor allem den Krebs, anfälliger machen.

Es handelt sich dabei besonders um Störungen der «clearance» (automatische Reinigung) der Lungen [8]. Die Aktivität der Cilien, die Absonderungen der Schleimhäute und die Aktivität der Phagozyten erfüllen in erster Linie diese Funktion. Man hat zuerst festgestellt, daß gewisse irritierende Bestandteile der Gasphase des Rauches die Aktivität der Cilien hemmen. Aber später hat sich die Lage als komplizierter erwiesen. Man hat gefunden, daß die Aktivität der Cilien nicht nur durch irritierende Bestandteile der Gasphase behindert ist, sondern auch durch Bestandteile der Partikulärphase [9]. Des weiteren üben viele Substanzen einen entgegengesetzten Einfluß auf die «clearance»-Funk-

tionen in den Lungen aus. So hemmt SO_2 zwar die Cilientätigkeit, verstärkt aber die Schleimabsonderung.

Ebenso bedeutsam dürften pathologisch anatomische Veränderungen sein, welche der Rauch an den Schleimhäuten bewirkt. In den Lungenepithelien der Raucher hat man «Inseln» veränderten Gewebes gefunden, auf denen auch die Cilien völlig verschwunden sind [10]. Der Zusammenhang mit dem Rauchen scheint ziemlich sicher zu sein. Gewisse Forscher glauben, hier eine der Grundlagen der späteren Krebsentartung gefunden zu haben.

3.5 *Das Los der Rauches im Organismus*

Angesichts dieser vielfachen Hypothesen wäre es um so notwendiger, die Resorption und das Los des Rauches im Organismus besser zu kennen. Noch vor wenigen Jahren hat man den Tabakrauch nur bis zu der Stelle, wo er aus der Zigarette austritt, analysiert. Heute gewinnen jedoch die Probleme der Absorption, des Abbaus und der Eliminierung der Rauchbestandteile aus dem Organismus vermehrtes Interesse. Für die Bestandteile der Gasphase hängen die Resorptionsbedingungen von der Löslichkeit in den verschiedenen Membranen ab (Zellen und Gewebeflüssigkeiten). Um die resorbierten Quantitäten zu schätzen, verwendet man gegenwärtig vor allem Kohlenmonoxyd, das im Blut von Rauchern erscheint oder die im Urin enthaltenen Zyanide als Indikator.

Bei der Partikulärphase ist die Situation komplizierter. Ein Teil der Partikel wird durch die Aktivität der Cilien nach außen transportiert. Dieser Transport wird durch die Schleimabsonderung der Bronchien unterstützt. Dadurch erreicht ein schwer schätzbarer Anteil der Partikelphase die Körpergewebe überhaupt nicht.

Der übrige Teil dringt in die Gewebespalten ein, wo die Partikel durch die weißen Blutkörperchen resorbiert und zersetzt werden. Die Methoden zur Bestimmung der Kondensatmengen, die nach außen transportiert werden, und derjenigen, die in den Körper eintreten, sind noch im Anfangsstadium. Im übrigen weiß man sehr wenig über das, was mit den resorbierten Bestandteilen im Körper weitergeschieht.

Es ist auch zu hoffen, daß diese Studien zu tiefgreifenden Änderungen der Methodik der biologischen Erforschung der Cancerogenität von Tabak führen könnten. Die bisher vorwiegend verwendeten Techniken, um die Rauchsubstanzen am lebenden Organismus zu prüfen, können nicht befriedigen. Dies gilt vor allem für die Applikationen der Rauchkondensate auf die Mäusehaut.

Es ist zu erwarten, daß diese Forschungen bessere Hinweise zur Frage ergeben werden, auf welche Bestandteile des Rauches das Interesse zu konzentrieren ist. Die chemische Analyse des Tabakrauches ist weiter fortgeschritten als die biologischen Kenntnisse. Daher kennt man Hunderte von Substanzen

im Tabak, ohne zu wissen, welche primär geprüft werden sollten. Erst die vertiefte Kenntnis der Resorptionsbedingungen und des Abbaus wird erlauben, diesen Problemen näherzukommen.

3.6 *Kreislaufwirkung des Rauches*

Im Hinblick auf die pharmakologische Wirkung der Rauchbestandteile stand sehr lange das Nikotin im Vordergrund des Interesses. Jedoch haben sich die Ansichten über das Nikotin und seine Bedeutung stark geändert [11].

Vor einigen Jahren konzentrierte sich das Interesse im Zusammenhang mit Kreislaufschäden der Raucher fast nur auf das Nikotin. Vor allem hat man auf Grund der Kreislaufforschungen mit reinem Nikotin angenommen, daß die Kreislaufwirkungen des Tabakrauches eine Funktion seines Nikotingehaltes wären und ferner, daß diese Kreislaufwirkungen die direkte Ursache der vermehrten Herzinfarkte und anderer Kreislaufstörungen des Menschen seien. Neuere, vor allem amerikanische und englische Forschungsarbeiten haben jedoch diese Vorstellung in Zweifel gestellt. Die akute und chronische Toxizität des aus dem Rauch in den Körper gelangenden Nikotins wurde früher wahrscheinlich überschätzt.

So hat man in pharmakologischen Experimenten mit Katzen gesehen, daß die Wirkung des gesamten Rauches auf die Gefäße stärker ist, als auf Basis des darin enthaltenen Nikotins erwartet wurde [12].

Über die Art und den Mechanismus der Gefäßreaktion des Nikotins, resp. des Tabakrauches auf die Gefäße sind in den letzten Jahren verschiedene Hypothesen einander gefolgt.

Früher glaubte man, daß das Nikotin direkt auf die nervösen Fasern wirke, welche die Regulierung der Muskulatur in der Gefäßwand kontrollieren. Diese Theorie basierte auf den Erkenntnissen der «in vitro»-Aktion des Nikotins auf die Gefäßmuskulatur.

Später hat man vermutet, daß es sich eher um eine indirekte Wirkung handle. Das Nikotin würde Nebennierenhormone freisetzen, welche auf die Gefäße einwirken würden. Zweifel an dieser Hypothese entstanden, weil die für diesen Zweck notwendigen Nikotinmengen höher sind als die aus dem Tabakrauch resorbierten Mengen.

Gegenwärtig werden Hypothesen erwogen, die dem Nikotin eine weniger zentrale Bedeutung zumessen. Man hat zum Beispiel gefunden, daß der Tabakrauch eine Freisetzung von Histamin in den Lungen bewirkt. Das Histamin ist ein gewebliches Hormon, das überall dort freigesetzt wird, wo eine starke Reizung der Gewebe oder Schleimhäute auftritt. Das Nikotin allein ist nicht unbedingt erforderlich, um diese Freisetzung hervorzurufen; andere Reizmittel sind ebenfalls wirksam. Man konnte bei Tierversuchen zeigen, daß die Menge des durch Rauch festgesetzten Histamins ausreichen würde, um die Art und Stärke der Gefäßreaktion zu erklären [13, 14, 15].

Derartige Ergebnisse haben dazu geführt, die pharmakologischen Wirkungen des Tabakrauches von Grund auf neu zu überprüfen. Es ist zu hoffen, daß aus den vielen sich nun einstellenden Resultaten sukzessive ein Bild entsteht, das späteren Untersuchungen besser standhalten wird.

3.7 *Mutmaßliche Wirkmechanismen – Neuere spekulative Hypothesen über den Mechanismus der Cancerogenese*

Gemäß neueren Hypothesen könnten auch andere Substanzen als die Kohlenwasserstoffe die wahrscheinlichen Krebsverursacher darstellen.

Eine erste Gruppe von Substanzen, die in Betracht gezogen werden kann, besteht aus *Lactonen* [16]. Sie sind in den Pflanzen verbreitet und kommen auch im Tabakrauch vor. Sie haben eine große cancerogene Wirksamkeit.

Eine zweite, noch stärker cancerogene Gruppe wird durch die *Nitrosamine* [16] gebildet. Es handelt sich um Stoffe, die sich theoretisch im Rauch bilden können, dort aber bisher nicht oder nur in minimalen Mengen gefunden wurden. Ein Großteil dieser Substanzen greift spezifische Organe an, das heißt gewisse Substanzen verursachen Lebertumore, andere Milztumore, andere wieder Lungentumore usw. Diese Stoffgruppen sind besonders interessant, da sie direkt den der Zelle überlieferten genetischen «Code» verändern. Es sind gegenwärtig vor allem durch die deutsche Zigarettenindustrie finanzierte Forscher, die sich mit diesem Problem befassen.

Auch auf dem Gebiet der irritierenden Wirkung des Tabaks wurde eine neue Hypothese aufgestellt. Man hat eine sehr hohe biologische Aktivität in den *Sporen des Pilzes Alternaria* [17] gefunden. Diese Substanzen wurden noch nicht chemisch analysiert. Bei der Maus verursacht die Inhalation eine sehr erhöhte allgemeine Toxizität. Man hat vor allem emphysemartige Veränderungen in den Lungen gefunden und – in einigen vereinzelt Fällen – auch Lungenkrebs. Die Sporen dieser Pilze sind im Tabak sehr verbreitet.

Zahlreiche weitere Hypothesen sind in den letzten Jahren aufgetaucht und wieder fallen gelassen worden, die hier nicht diskutiert werden sollen.

4. Die subjektiv erwünschten Wirkungen des Rauchens

Man weiß, daß es für einen Raucher schwierig ist, das Rauchen aufzugeben. Ebenfalls weiß man, daß die Tendenz, mit dem Rauchen zu beginnen, bei den jungen Leuten groß ist und eher im Zunehmen begriffen ist.

4.1 *Resultate der Anti-Raucher-Kampagnen*

Horn [18], der bekannte Epidemiologe des Lungenkrebses, gab einen Einblick in die Entwicklung in den USA anlässlich des internationalen Krebskongresses, der 1966 in Tokio stattgefunden hat. Indem er sich auf die statistischen Er-

hebungen stützte, schätzt er die Anzahl der Raucher in den USA auf 48 Millionen. Unter dem Eindruck der Publizität über die Gefahren des Rauchens hätten 26 Millionen dieser Raucher mindestens einmal in Betracht gezogen oder versucht, aufzuhören zu rauchen. 7 Millionen haben eine ernsthafte Anstrengung unternommen, um aufzuhören zu rauchen. Die Anzahl der Personen jedoch, die mit Erfolg aufgehört haben zu rauchen, ist unbedeutend geblieben.

Eine Anzahl von Statistiken zeigt auf, daß es vor allem ältere Leute ab mindestens 50 Jahren sind, denen es gelingt, das Rauchen aufzugeben. Sie geben das Rauchen wegen der Beschwerden auf, die sie selber dem Rauch zuschreiben. Es handelt sich dabei vor allem um Herzbeschwerden, morgendliches Kopfweh und chronische Bronchitis.

Andererseits scheint sich das Alter der Personen, die zu rauchen beginnen, mehr und mehr zu senken. Eine ausgedehnte Umfrage in England hat ergeben, daß unter den jungen Leuten von 14 bis 17 Jahren schon 43% zu rauchen begonnen haben. Nur 2% von gleichzeitig befragten erwachsenen Rauchern hatten schon in diesem jugendlichen Alter zu rauchen angefangen [19].

Diese Sachlage führt zur Schlußfolgerung, daß der Tabak dem Raucher etwas geben muß, das er wünscht. Ebenfalls dürften den allgemeinen Umwelts- und Lebensbedingungen unserer Tage neue Elemente irgendeiner Art innewohnen, die das Rauchen noch attraktiver machen als früher.

Die bescheidenen Erfolge der Anti-Raucher-Kampagnen sind erstaunlich. Die ungünstigen statistischen und medizinischen Berichte über das Rauchen beeinflussen das Raucherverhalten trotz großer Publizität offenbar nur geringfügig. Man geht kaum fehl in der Annahme, daß wesentliche Hintergründe der Motivation zum Rauchen noch unbekannt sind. Ebenfalls weiß man noch wenig über die prinzipielle Frage, wie Menschen dazu gebracht werden können, etwas nicht mehr zu tun, was sie sehr gerne tun. Die viel zum Vergleich herangezogene Wirksamkeit und wissenschaftliche Fundiertheit der Reklametechnik ist in diesem Falle vielleicht irrelevant. Bei dieser geht es ja im Gegenteil um die Frage, wie man Menschen dazu bringen kann, etwas zu tun oder zu wünschen, was sie vorher nicht wünschten.

4.2 *Psychologische Wirkungen des Rauchens*

Man weiß noch sehr wenig über den eigentlichen Grund, der das Rauchen attraktiv macht. Es könnte sich um psychologische und pharmakologische Wirkungen des Rauchens handeln, die entweder einzeln oder in Wechselbeziehung entstehen.

Was die Natur der psychologischen Faktoren anbelangt, steht man noch im Stadium der Mutmaßungen. Von zwei Prinzipien der experimentellen Psychologie ist man sicher, daß sie eine Rolle spielen, nämlich die «*Gewöhnung*» und die «*Generalisation*».

Die folgenden wichtigen Hauptgesetze des Faktors der Gewöhnung mögen seine Bedeutung für das Rauchen illustrieren.

– Der spontane Verlust oder das Vergessen einer neuen Gewohnheit tritt um so weniger ein, je stärker die vorangegangene Angewöhnung war.

– Die Möglichkeit, eine einmal erworbene Gewohnheit aktiv zu unterdrücken, schwindet in gleicher Weise.

– Es braucht bedeutend weniger Übung, um sich eine einmal aktiv unterdrückte oder einmal spontan vergessene Gewohnheit wieder «zuzulegen», als um sie sich das erste Mal anzueignen.

Diese Prinzipien der *Gewöhnung* spielen sicherlich eine bedeutsame praktische Rolle für den Raucher:

Der Raucher zündet jährlich ungefähr 7000 Zigaretten an. In der Folge sind die Übung und die Gewohnheit sehr groß und das spontane Vergessen und Unterdrücken unwahrscheinlich. Daraus ergibt sich, daß ein Räucher, der aufgehört hat zu rauchen, nie mehr ein Nichtraucher wird in dem Maße, wie ein Mensch, der nie geraucht hat. Er kann höchstens ein Exraucher werden, und er wird nach wie vor ein gewisses Bedürfnis zum Rauchen empfinden, das er während langer Zeit unterdrücken muß. Im übrigen neigt er speziell dazu, die Rauchergewohnheit wieder aufzunehmen. Um sich wieder zu einem Raucher zu entwickeln, wird er nur wenige Tage brauchen, währenddem er in seiner Jugend Monate darauf verwendete.

Die Konsequenzen des Prinzips der «Generalisation» sind ähnlich. Das Rauchen einer Zigarette durch einen Raucher sollte nie als ein isolierter Genuß betrachtet werden. Der Genuß des Rauchens überträgt bzw. «generalisiert» sich auf andere Tätigkeiten und umgekehrt. Ein Mensch, der zu rauchen aufhört, verzichtet dann nicht nur auf die Zigarette, sondern eine große Anzahl anderer täglicher Gewohnheiten müssen auch geändert werden. Zum Beispiel wird das Frühstück plötzlich zu einem Frühstück ohne Zigarette, die Diskussion mit Freunden zu einer solchen ohne Zigarette usw. Der Versuch, das Rauchen aufzugeben, bedeutet somit nichts anderes, als die 100 kleinen Teilgenüsse des Alltags jeden einzelnen um die Zigarette zu amputieren. Denn gemäß dem Prinzip der Generalisation ist das Rauchen zu einem Bestandteil der meisten individuellen Genüsse geworden.

Selbstverständlich muß es neben diesen psychologischen Faktoren eine primäre Ursache geben, die das Rauchen erstmals angenehm macht, noch bevor sich die Mechanismen der Generalisation und der «Gewöhnung» auswirken konnten.

4.3 Die *psycho-pharmakologischen Folgen des Nikotins*

Bis heute hat sich das Interesse vor allem auf das Nikotin konzentriert. In Hunderten von Arbeiten wurde die Wirkung des Nikotins auf verschiedene

psychologische Mechanismen geprüft. Die Resultate sind jedoch weit davon entfernt, einheitlich zu sein [11]. Hier die wichtigsten:

Wirkungen des Nikotins (+ = Anregung; - = Hemmung)

	schwache Dosen	große Dosen
Konditionierte Reflexe	(+)	--
Lernfähigkeit	(+)	--
Aktivierung des EEG	+	Über- erregung
Zittern	0	++
Erbrechenszentrum	+	++
Hungerzentrum	-	--
Atmung	0	--
Rückenmarkzentren	+	--

Die Aufstellung zeigt, daß man unterscheiden muß zwischen hohen und schwachen Dosen. In den meisten Fällen erzeugen die hohen Dosen den gegen- teiligen Effekt der schwachen Dosen.

Im Falle der Lernfähigkeit und der konditionierten Reflexe, welches Aus- drücke der höchsten Leistungen des Nervensystems sind, erzeugen schwächere Dosen manchmal eine Verbesserung der Leistung und starke Dosen eine Ver- minderung. Im EEG bewirken die schwachen Dosen meist das Bild einer gene- rellen Aktivierung und Anregung. Die hohen Dosen erzeugen im EEG Sym- ptome der Übererregung, die eine gewisse Ähnlichkeit mit der Epilepsie auf- weisen.

Dagegen wird das Brechzentrum im Hirn nicht in der gleichen zweiphasigen Art betroffen. Ab den kleinen bis zu den hohen Dosen steigt die Empfindlich- keit dieses Zentrums.

Das Hungerzentrum wird leicht gehemmt durch die schwachen Dosen und stark durch die großen Dosen.

Das Atmungszentrum wird nur durch die großen Dosen beeinflusst. Die Rückenmarkreflexe werden schon durch schwache Dosen stimuliert und noch mehr durch starke.

Als Schlußfolgerung kann man daher sagen, daß das Nikotin eine Stimu- lierung oder eine Hemmung erzeugt, je nach der geprüften Funktion und der verabreichten Dosis.

Das Ergebnis einer eigenen Untersuchung [20] ist in der Abb. 4 dargestellt. Es wurde dabei das Phänomen der Selbstreizung bei der Ratte untersucht. Wenn elektrischer Strom mittels richtig plazierter Elektroden ins Hirn ab- gegeben wird, kann er eine «angenehme» Empfindung erzeugen. Diese drückt sich in der Tatsache aus, daß Ratten sich den Strom mittels eines Hebels selber einschalten. Die einzige Bedingung ist, daß die Elektroden richtig eingesetzt sind und daß der Strom stark genug ist.

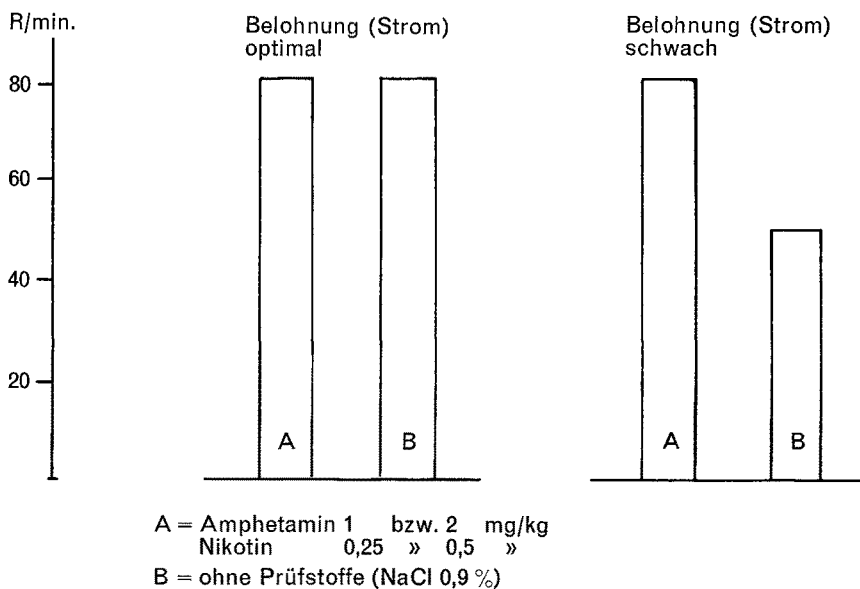
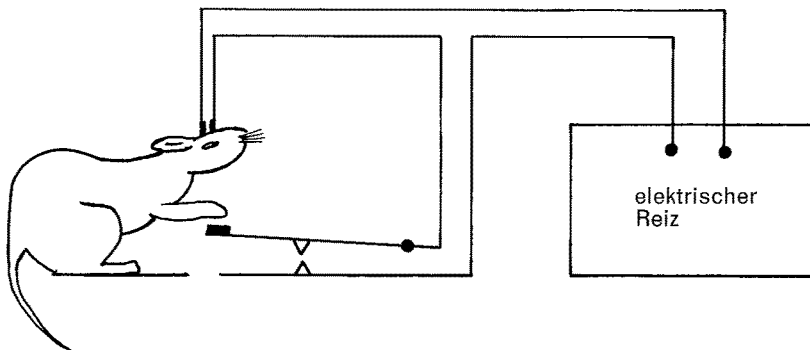


Abb. 4 Die Wirkung des Nikotins und des Amphetamins auf die Häufigkeit der zerebralen Selbstreizung bei der Ratte

Unter dem Einfluß des Nikotins wie des Amphetamins, das als typisches Psychostimulans zum Vergleich herangezogen wurde, hat eine schwache Belohnung (schwacher elektrischer Strom) die gleiche Wirkung gehabt wie eine optimale Belohnung (stärkerer elektrischer Strom). Dieses Resultat kann dahin interpretiert werden, daß das Nikotin eine Zunahme der Empfindlichkeit dieser Hirnstrukturen auf die nervösen Reizungen erzeugte.

Diese Untersuchung ist nach unserer Kenntnis eine der ersten, in welcher nicht bloß niedrige, sondern auch sehr hohe Dosen eine deutliche Stimulierung eines Verhaltenselementes ergaben. Die Tatsache, daß dies in einer Hirnstruk-

tur gezeigt wurde, die mit der Funktion des «Genusses» oder der «Belohnung» verbunden war, gibt dem Befund natürlich ein noch größeres, wenn auch vorerst spekulatives Interesse.

4.4 *Die Wirkung des Rauchens auf die menschliche Leistung*

Kürzlich konnten französische Forscher am Menschen zeigen, daß das Rauchen stimulierende Faktoren enthält, die die Leistungen erhöhen. Diese Autoren, Tarrière und Mitarbeiter [20], haben die Wirkung auf einer Überwachungsaufgabe geprüft, wobei zum Rauchen zusätzlich Nikotin gegeben wurde und der Kohlenoxydgehalt des Blutes kontrolliert wurde. Entweder hat man den Vpn nur Zigaretten zum Rauchen gegeben, oder man hat ihnen noch verschiedene Dosen Nikotin zusätzlich zu den Zigaretten verabreicht. Die verabreichten Nikotinmengen variierten zwischen 13 und 36 mg und entsprachen demgemäß den den Ratten verabreichten Dosen.

Das Experiment hat gezeigt, daß die Kombination einer zusätzlichen Dosis Nikotin zur Zigarette und eines erhöhten CO-Gehaltes des Blutes mit der stärksten Leistungsvergrößerung einherging. Geringere Verbesserungen wurden auch schon bei einer kleinen CO-Menge und einer kleinen Dosis Nikotin festgestellt. Die Autoren interpretieren dieses Resultat so, daß Nikotin und außer ihm auch andere Tabakrauchstoffe eine Leistungsverbesserung verursachen müßten.

Auf Grund solcher Experimente kann man vermuten, daß die Raucher wahrscheinlich beträchtliche subjektive und momentane Vorteile vom Rauchen haben, wenn man sie auch noch nicht genau definieren kann. Es wäre jedoch naiv, nur an eine Stimulierung durch das Rauchen zu denken. Die allgemeinen Erfahrungen zeigen, daß Zigaretten ebensooft auch zur «Beruhigung» konsumiert werden. Es ist schon spekuliert worden, daß der Raucher seinen subjektiven Zustand zwischen den beiden Extremen der Stimulierung und der Beruhigung «reguliere», je nachdem wie und wie oft er seine Zigarette raucht.

Besonders aufschlußreich wäre es, wenn sich die Vermutung der französischen Autoren bestätigen ließe, wonach anregende Effekte speziell bei einer intellektuellen Arbeit zu erwarten sind. Die moderne Industrie erfordert mehr und mehr intellektuelle Arbeit und weniger physische Betätigung. Dies könnte eine Teilerklärung für die Tatsache sein, daß die Häufigkeit des Rauchens offenbar eher im Zunehmen begriffen ist.

5. **Schlußfolgerungen**

Statistische Erhebungen haben den Ausgangspunkt für die gegenwärtige Lage ergeben. Sie zeigen, daß das Tabakrauchen erhöhte gesundheitliche Risiken mit sich bringt. Diese statistischen Ergebnisse haben dem Problemkreis

«Rauchen–Gesundheit» nicht nur eine erhebliche Publizistik eingebracht, sondern auch zu einer Intensivierung der Erforschung der biologischen Wirkung des Rauchens geführt.

In einer ersten Periode hoffte man von vielen Seiten, die Lösung in einer adäquaten Aufklärung und Anti-Raucher-Propaganda zu finden und somit «die Welt vom Rauchen zu befreien». In der selben Zeit war auch die Haltung der Tabakindustrie vielerorts rein defensiv und begnügte sich damit, Argumente zu suchen, die die dem Tabak ungünstigen Statistiken entkräften sollten. Daneben wurde auf die große Entdeckung gehofft, die auf einen Schlag die Lösung des Problems bringen würde, sei es in Form eines neuen Filters, sei es durch eine Spezialbehandlung des Tabaks.

Der Erfolg dieser ersten Bemühungen war jedoch nur unbedeutend. Sein Ausbleiben dürfte eine Folge der zum Teil ungenügenden und zum Teil überhaupt fehlenden Voraussetzungen gewesen sein.

Wenn auch die allgemeine Abstinenz heute nicht mehr als realisierbares Ziel gelten kann, wäre doch eine Abstinenz wenigstens für jene Individuen, die durch den Tabak besonders gefährdet sind, wünschenswert. Daher beanspruchen die epidemiologischen Untersuchungen mit dem Ziel einer besseren Kenntnis der Typologie dieser Individuen ein besonderes Interesse.

Neben öffentlichen Institutionen hat heute auch die Tabakindustrie begonnen, in breit angelegten und vorurteilslosen Forschungen den Mechanismus der biologischen Wirkung des Rauchens zu untersuchen. Dabei beginnen neben der direkten Fragestellung nach der Cancerogenität eine Reihe anderer Fragen ebenfalls vermehrt Gewicht zu erhalten. Dazu dürfte besonders auch die pharmakologische und die psychopharmakologische Wirkung des Rauchens gehören.

Literaturverzeichnis

- [1] *Roe F.J.C. and Walters M.A.*: Some unsolved problems in lung cancer etiology. Progr. exp. Tumor Res. vol. 6., 1965, Karger Basel, New York.
- [2] U.S. Dept. of Health: Smoking and Health (1964) Public Health Service Public. No. 1103, U.S. Government Printing Office, Washington D.C.
- [3] The Tobacco Research Council: Review of part and current activities. London 1967.
- [4] *Cook J.W.*: Tobacco smoke and lung cancer. Fourth Henderson Memorial Lecture; Lecture Series No. 5 (Royal Institute of Chemistry, London 1961).
- [5] *Wynder E.L., Hoffmann D.*: A study of tobacco carcinogenesis VII. *Cancer* 14, 1306–1315 (1961).
- [6] *Roe F.J.C., Salaman M.H., Cohen J., Burgan J.G.*: Incomplete carcinogens in cigarette smoke condensate: Tumor-promotion by a phenolic fraction. *Brit. J. Cancer* 13, 623–633 (1959).
- [7] *Day T.D.*: Carcinogenic action of cigarette smoke condensate on mouse skin. *Br. J. Cancer* 21, (1967) in press.
- [8] *Falk H.L., Tremer H.M., Kolín P.*: Effect of cigarette smoke and its constituents on ciliated mucus secretory epithelium. *J. nat. Cancer Inst.* 23, 999–1012 (1959).
- [9] *Dalham T., Rylander R.*: Cigarette smoking and ciliostasis. *Arch. environmental Health* 13, 47 (1966).

- [10] *Reich L.*: Chronic bronchitis and hypersecretions of mucus. Lectures on the Scientific Basis of Medicine. Vol. VIII. University of London, Athlone Press 1960.
- [11] *Silvette H., Hoff E.C., Larson P.S. and Haag H. B.*: The actions of nicotine on central nervous system functions. *Pharmacol. Rev.* 14, 137-173 (1962).
- [12] *Armitage K.*: Effects of nicotine and tobacco smoke on blood pressure and release of catecholamine from the adrenal gland. *Br. J. Pharmacol. Chemother.* 25, 515 (1965).
- [13] *Aviado D.M., Samanek M., Folle L.E.*: The release of bistamine during inhalation of cigarette smoke and anoxemia in heart lung and intact dog preparation. *Arch. environment. Health* 12, 705-711 (1956).
- [14] *Folle L.E., Samanek M., Aviado D.M.*: Coronary vascular effects of cigarette smoke and nicotine. *Arch. environment. Health* 12, 712-715 (1966).
- [15] *Samanek M., Aviado D.M.*: Pulmonary vascular effects of cigarette smoke and nicotine, *Arch. environment. Health* 12, 717-724 (1966).
- [16] Alkylierend wirkende Verbindungen. Erste Konferenz über N-nitrose-Verbindungen und Lactone. Wissenschaftliche Forschungsstelle im Verband der deutschen Zigarettenindustrie (1964).
- [17] *Forgacs J., Karll W.T.*: Myxotoxicosis Toxic Fungi in Tobaccos. *Science* 152, 1634-1635 (1966).
- [18] *Horn D.*: Mitteilung, IX. internat. Krebskongreß, Tokio 1966.
- [19] *McKennel A.C.*: Mitteilung.
- [20] *Wanner H.U. und Bättig K.*: Wirkung von Nikotin und Amphetamin auf die Selbstreizung bei der Ratte. *Helv. Physiol. Acta* 24, C 112-C 124 (1966).
- [21] *Tarrière C., Hartemann F., Niarfaix M.*: Influence de la fumée de tabac sur l'évolution de la performance au cours d'une tâche de surveillance. *Le travail humain* 1-2, 1-21 (1966), Presses universitaires de France, Paris.