

# Einfluß chronischer Inhalationen von frischem Zigarettenrauch und dessen Gasphase auf die Entwicklung von Lungentumoren bei Snell's Mäusen<sup>1</sup>

C. Leuchtenberger und R. Leuchtenberger<sup>2</sup>

Artikel eingegangen am 22. Juni 1970

## Zusammenfassung

*Chronische Inhalationen von Gesamtzigarettenrauch sowohl wie von dessen Gasphase führten bei Snells Mäusen zu früherem Auftreten und zu erhöhter Frequenz von Lungentumoren, wobei der Einfluß der Gasphase besonders bemerkenswert war. Die Wirkung war bei männlichen Mäusen stärker als bei den weiblichen. Bronchogenes Karzinom, wie es bei menschlichen Zigarettenrauchern häufig vorkommt, wurde bei den Mäusen niemals beobachtet. Vielmehr wurden nach Inhalationen von Gesamtrauch sowohl wie nach solchen von der Gasphase stets nur glanduläre Lungentumoren gefunden, das heißt ein histologischer Typ, der auch bei Kontrollmäusen gelegentlich spontan und nur in späterem Alter auftritt.*

## Einleitung und Methoden

Da wir uns seit langem für die experimentelle Erforschung der Beziehung zwischen Zigarettenrauch und der Entwicklung von Lungentumoren interessieren, begannen wir vor über zwölf Jahren chronische Inhalationsstudien mit Zigarettenrauch bei Mäusen. Obwohl Mäuse nach chronischen Zigarettenrauchinhalationen Bronchitis und atypische Proliferationen des Bronchialepithels zeigten, wurde niemals ein bronchogenes Karzinom oder eine Erhöhung von glandu-

<sup>1</sup> Vortrag gehalten am 4. Juni 1970 in Zürich auf der Tagung der wissenschaftlichen Arbeitsgruppe, Schweizerische Gesellschaft für Präventivmedizin.

<sup>2</sup> Die Forschungen der Autoren wurden unterstützt durch Stiftungen des Council for Tobacco Research, New York, N. Y., U.S.A.

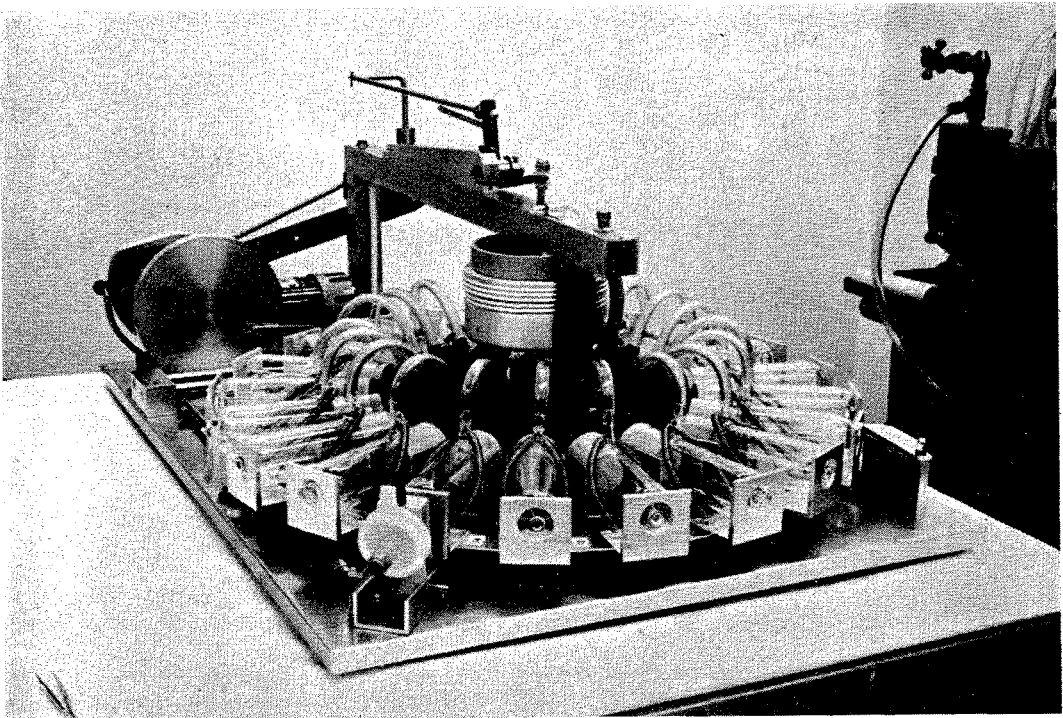


Abb. 1 Rauchmaschine (Leuchtenberger) für Mäuse zum Inhalieren des frischen Zigarettenrauchs.

lären Lungentumoren in diesen Mäusen gesehen. Wir glaubten, daß die Abwesenheit eines karzinogenen Effekts des Zigarettenrauchs möglicherweise damit zusammenhing, daß in der von uns ursprünglich gebrauchten Rauchkammer die Mäuse gezwungen waren, einen relativ alten und kontinuierlichen Zigarettenrauch zu inhalieren [1, 2, 3] anstatt regelmäßiger Puffs von frischem Zigarettenrauch, wie das der Mensch tut. Da Befunde der letzten Jahre gezeigt haben, daß physikalische und chemische Eigenschaften von frischem Zigarettenrauch völlig verschieden sind von denen eines alten Zigarettenrauchs, begannen wir vor ungefähr fünf Jahren in Lausanne eine neue Serie von Experimenten, in denen wir versuch-

ten, die menschlichen Bedingungen des Zigarettenrauchens soweit wie möglich bei Snells Mäusen nachzuahmen. Abb. 1 zeigt die Rauchmaschine, die wir in unserem Laboratorium entwickelten und in der jede Maus individuell einen Puff von frischem Zigarettenrauch abwechselnd mit frischer Luft inhaliert. Gleichzeitig wollten wir auch in Erfahrung bringen, ob, falls Tumoren auftreten, besonders die Teilchenphase oder ob möglicherweise nur die Gasphase des Zigarettenrauchs dafür verantwortlich ist. Aus diesem Grunde ließen wir Gruppen von Mäusen chronisch, das heißt über eine möglichst lange Zeitspanne, Gesamtzigarettenrauch und andere Gruppen ebenso lange nur die Gasphase des Rauchs inhalieren.

Tab. 1 Häufigkeit (in %) von Snells Mäusen mit Lungentumoren (Adenome und Adenokarzinome) bei Kontrollen und nach Inhalation von frischem Zigarettenrauch (12 bis 26 Monate).

Typ des Experiments	Anzahl und Geschlecht der Mäuse		Häufigkeit von <sup>2</sup>						
	m	w	Mäusen mit Adenoma		Mäusen mit Adenokarzinoma		Mäusen mit Lungentumoren <sup>1</sup>		
			m	w	m	w	m	w	m+w
Kontrollen n* = 117 m 83 w <hr/> 200	106	78	7,5	1,3	4,7	3,8	12,2	5,1	9,2 (29)*
	<hr/> 184		<hr/> 4,3						
Gesamtrauch n* = 160 m 118-w <hr/> 278	107	65	6,5	3,1 p=0,475	10,3 p=0,15	7,7 p=0,35	16,8 p=0,25	10,7 p=0,25	14,5 (62)* p=0,1
	<hr/> 172		<hr/> 9,3 p=0,05						
Gasphase n* = 100 m 89 w <hr/> 189	44	44	2,3	6,8 p=0,15	23,0 p=0,005	11,4 p=0,15	25,0 p=0,05	18,2 p=0,05	21,6 (48)* p=0,005
	<hr/> 88		<hr/> 17,0 p < 0,0005						

m = männlich  
w = weiblich

<sup>1</sup> = Adenoma + Adenokarzinoma  
n\* = Anzahl der Tiere bei Beginn des Experiments

( )\* = Prozent aller Tumoren, die vor dem Alter von zwei Jahren auftraten

## Resultate

Wir fanden bei Snells Kontrollen sowohl wie bei den Mäusen, die chronisch und fast lebenslänglich Zigarettenrauch inhalierten, niemals ein bronchogenes Karzinom, das heißt den Typ von Lungenkarzinom, wie er häufig bei starken menschlichen Zigarettenrauchern gefunden wird. Dagegen wurden zwei Typen von *glandulären Lungentumoren* beobachtet: 1. der Typ eines Adenoms, das heißt eines gutartigen Tumors, und 2. der Typ eines Adenokarzinoms, das heißt eines

bösartigen drüsigen Tumors. Tab. 1 zeigt die Häufigkeit dieser Lungentumoren bei Kontrollen und bei Mäusen nach einjähriger oder nach noch längerer chronischer Inhalation von Zigarettenrauch. Aus dieser Tabelle geht hervor, daß bei den *Kontrollen* die männlichen Tiere zweimal soviel spontane Lungentumoren aufweisen wie die weiblichen. Ferner ergibt sich im Vergleich zu den Kontrollen eindeutig eine erhöhte Anzahl von Lungentumoren nach Inhalationen von Zigarettenrauch, wobei nach Inhalationen der Gasphase die Frequenz der Tumoren besonders

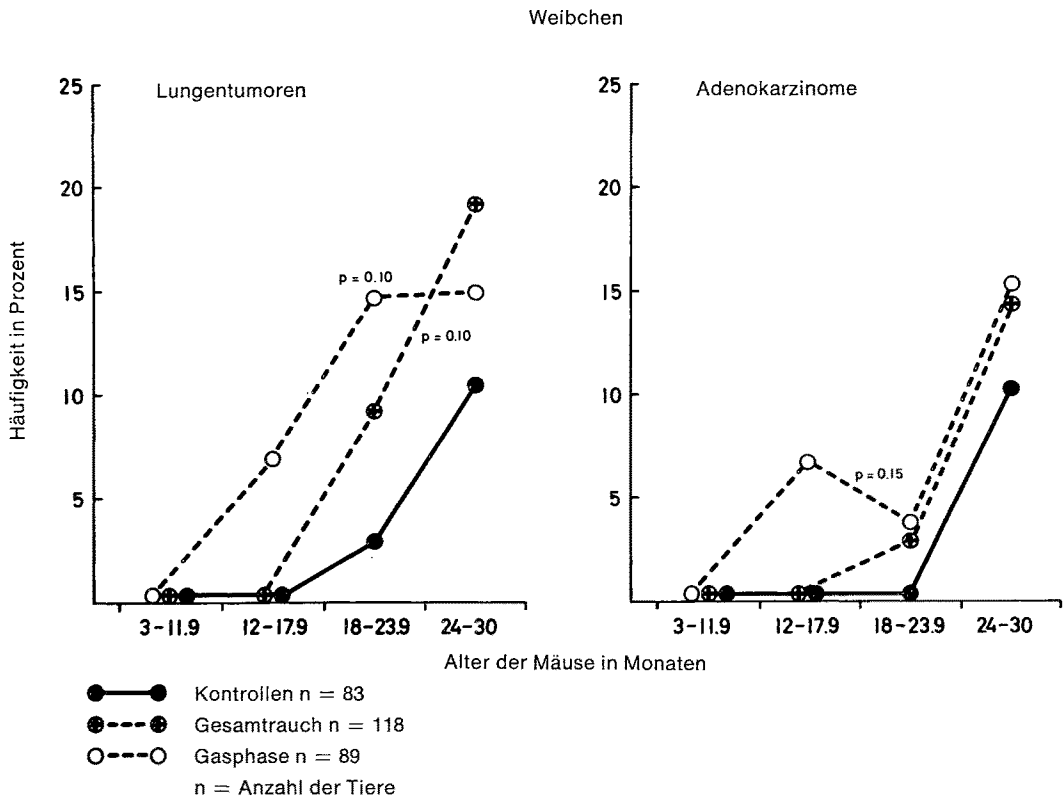


Abb. 2 Häufigkeit von Snells Mäusen mit Lungentumoren (Adenome und Adenokarzinome) bei Kontrollen und nach Inhalationen von frischem Zigarettenrauch.

stark erhöht ist. Diese Erhöhung nach der Gasphase ist besonders eindrucksvoll, wenn man die *malignen* Lungentumoren betrachtet, wobei in diesem Fall auch wieder der Unterschied im Verhalten zwischen männlichen und weiblichen Mäusen klar zur Geltung kommt. Die männlichen Mäuse zeigen nämlich nach Inhalationen der Gasphase des Rauchs fünfmal soviel Adenokarzinome, wäh-

rend die weiblichen Mäuse nur dreimal soviel Adenokarzinome wie die Kontrollen aufweisen. Von Interesse ist auch, daß bei Kontrollen die meisten Tumoren erst bei Mäusen, die älter als zwei Jahre waren, beobachtet wurden, während bei der Mehrzahl der Mäuse, die Zigarettenrauch inhaliert hatten, die Tumoren bereits zu einem erheblich früheren Zeitpunkt gefunden wurden.

Männchen

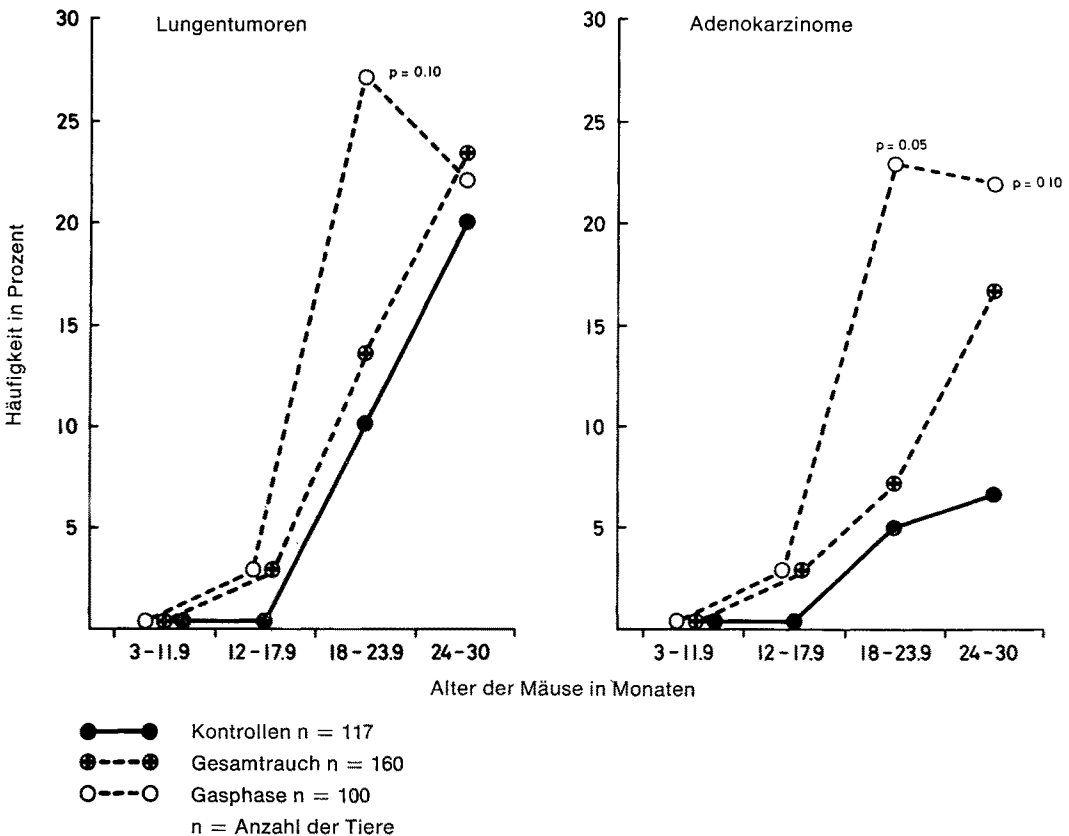


Abb. 3 Häufigkeit von Snells Mäusen mit Lungentumoren (Adenome und Adenokarzinome) bei Kontrollen und nach Inhalationen von frischem Zigarettenrauch.

Das frühere Auftreten der Tumoren bei den Mäusen, die Rauch inhalierten, geht besonders eindrucksvoll aus Daten hervor, wie sie Abb. 2 und 3 darstellen. Während zum Beispiel Adenokarzinome bei den weiblichen Kontrollmäusen nur nach einem Alter von über zwei Jahren beobachtet wurden, wurden diese nach Gasphaseinhalationen bei weiblichen Mäusen, die nur ein Jahr alt waren, bereits gefunden. Das frühere Auftreten von Tumoren nach Zigarettenrauchinhalationen gilt auch für die männlichen Mäuse, wie aus Abb. 3 hervorgeht. Von Interesse ist ferner, daß männliche Kontrollmäuse Adenokarzinome früher aufwiesen als die weiblichen.

#### Schlußfolgerung

Wir sind uns bewußt, daß noch viele experimentelle Arbeiten notwendig sind, um die volle Bedeutung der vorliegenden Befunde zu bewerten [5]. Jedoch erscheinen folgende Punkte sich bereits jetzt als wesentlich abzuzeichnen:

1. Chronische Inhalationen von frischem Zigarettenrauch trugen zur Karzinogenese von *glandulären Lungentumoren* bei Mäusen bei, jedoch trat ein bronchogenes Karzinom, so wie es bei menschlichen Zigarettenrauchern beobachtet wird, nicht auf. Da solche glandulären Lungentumoren auch bei Kontrollmäusen gefunden wurden, wenn auch viel weniger häufig und in einem späteren Alter, erscheint die Annahme gerechtfertigt, daß bei Mäusen der Zigarettenrauch vorhandene Zellabnormalitäten, die zu Lungentumoren führen, weiter vorwärtstreibt und beschleunigt, obwohl eine neue maligne Zelltransformation wie zum Beispiel bronchogenes Karzinom nicht hervorgerufen wurde. Diese Auffassung der Verstärkung und Beschleunigung von Zellabnormalitäten ist in guter Übereinstimmung mit unseren Untersuchun-

gen an Mäusezellkulturen mit der Gasphase des Zigarettenrauchs, wo wir zwar ein erhöhtes abnormales Wachstum fanden, aber niemals eine maligne Zelltransformation [4].

2. Der Befund, daß besonders die Gasphase die Karzinogenese verstärkte und beschleunigte, fordert nicht nur dazu auf, diese biologische Aktivität der Gasphase des Zigarettenrauchs weiter gründlich zu untersuchen, sondern zeigt auch, daß die so häufig vertretene Auffassung, daß es *nur* die Teilchenphase des Zigarettenrauchs ist, die für die Entwicklung von Lungentumoren verantwortlich gemacht werden kann, nicht berechtigt ist.

3. Der Befund, daß die männlichen Mäuse wesentlich häufiger Lungentumoren aufwiesen als die weiblichen, zeigt deutlich, daß endogene Wirtsfaktoren, wie zum Beispiel Geschlechtshormone, auch beim Zigarettenrauchen eine Rolle für die Entwicklung von Lungentumoren spielen.

#### Literatur

- [1] Leuchtenberger C., Leuchtenberger R. and Doolin P.F.: A correlated histological, cytological and cytochemical study of the tracheobronchial tree and lungs of mice exposed to cigarette smoke. I. Bronchitis with atypical epithelial changes in mice exposed to cigarette smoke. *Cancer* 11, 490-506 (1958).
- [2] Leuchtenberger C., Leuchtenberger R., Zebrun W. and Shaffer P.: A correlated histological, cytological and cytochemical study of the tracheobronchial tree and lungs of mice exposed to cigarette smoke. II. Varying responses of major bronchi to cigarette smoke. Absence of bronchogenic carcinoma after prolonged exposure, and disappearance of bronchial lesions after cessation of exposure. *Cancer* 13, 721-732 (1960).
- [3] Leuchtenberger R., Leuchtenberger C., Zebrun W. and Shaffer P.: A correlated histological, cytological and cytochemical study of the tracheobronchial tree and lungs of mice exposed to cigarette smoke. III. Unaltered incidence of grossly visible adenomatous lung tumors in female CF<sub>1</sub> mice after prolonged exposure to cigarette smoke. *Cancer* 13, 956-958 (1960).

- [4] *Leuchtenberger C. and Leuchtenberger R.*: Differential cytological and cytochemical responses of various cultures from mouse tissues to repeated exposures to puffs from the gas phase of charcoal-filtered cigarette smoke. *Experimental Cell Research*, special issue in honour of T. Caspersson. In press (1970).
- [5] *Leuchtenberger C. and Leuchtenberger R.*: Effects of chronic inhalation of whole fresh cigarette smoke and of its gas phase on pulmonary tumorigenesis in Snell's mice. *Proc. of a Biology Division, Oak Ridge National Lab.*, conference held in Gatlinburg, Tenn., May 13-16, 1970, published by U.S. Atomic Energy Commission's Symposium Series in 1970. In press.

Adresse der Autoren:

Proff. *C. und R. Leuchtenberger*, Schweizerisches Institut für experimentelle Krebsforschung, 21, rue Bugnon, 1000 Lausanne

## Versicherungen

General-Agentur der

Alpina Versicherungs AG., Zürich

Eidgenössische Versicherungs AG.,  
Zürich

Genfer Lebensversicherung, Genf

### Heinrich Brandeis

8004 Zürich, Manessestraße 10  
Telefon 23 85 59/ 23 65 34



Spengler Sanitär Dachdecker  
**Genossenschaft Zürich**  
Gegründet 1907

Gewissenhafte und preiswerte  
Ausführung aller

Spenglerarbeiten

Sanitären Anlagen  
Technisches Büro

Dachdeckerarbeiten

Zeughausstraße 43 Telefon 23 07 36