

## **Die neuen Ergebnisse über die gesundheitsschädigende Wirkung des Zigarettenrauchens und experimentelle Untersuchungen zur Bestimmung der Inhalationstiefe**

*A. Borbély*

### *Zusammenfassung*

Die neuen Erkenntnisse über die gesundheitsschädigende Wirkung des Zigarettenrauchens werden diskutiert. Es wird gezeigt, daß das Zigarettenrauchen die Verteilung der Todesursachen nur mäßig beeinflusst, während es die Lebenserwartung deutlich verringert. Die Notwendigkeit einer objektiven Bestimmungsmethode der Inhalationstiefe wird hervorgehoben. Zu diesem Zwecke werden spektrophotometrische Bestimmungen der Carboxy-Hämoglobin (Co-Hb)-Konzentration im Kapillarblut von Rauchern durchgeführt, nachdem experimentell bestätigt wurde, daß das CO in den tiefen Luftwegen, jedoch nicht in der Mundhöhle, resorbiert wird. In den durch eine Raucheranamnese ergänzten 26 Einzelbestimmungen weisen subjektiv inhalierende Raucher im Gegensatz zu nicht inhalierenden Rauchern erhöhte CO-Hb-Werte auf. In 8 Tagesprofilen wird der CO-Hb-Spiegel während eines Rauchertages verfolgt, wodurch verschiedene individuelle Rauchgewohnheiten zum Ausdruck kommen.

Die spektrophotometrische Bestimmung der CO-Hb-Konzentration im Kapillarblut wird als Methode zur objektiven Erfassung der Inhalationstiefe vorgeschlagen.

### *Résumé*

On discute les résultats récents sur l'effet nocif des cigarettes. On démontre que la distribution des causes de mort n'est que moyennement influencée, par comparaison à l'expectation de vie qui est nettement diminuée. La nécessité d'une évaluation de la profondeur de l'aspiration de fumée est mise en relief. Ainsi la concentration de la carboxy-hémoglobine (COHb) est déterminée par une méthode spectrophotométrique, après des essais préliminaires qui démontrent que le CO est absorbé exclusivement par les voies respiratoires profondes et non pas par la cavité buccale. Les 26 déterminations confirment que les fumeurs qui se disent « aspirateurs » ont des valeurs élevées de CO-Hb, tandis que les « non-aspirateurs » ont des concentrations normales. Des déterminations successives de la concentration de CO-Hb pendant 24 heures permettent pour chaque fumeur de fixer un profil de jour qui fournit des renseignements sur la manière individuelle de fumer.

L'évaluation spectrophotométrique de la concentration de CO-Hb dans le sang capillaire est proposée comme méthode pour une détermination objective de la profondeur d'aspiration chez le fumeur.

### **1. Die neuen Entwicklungen und Ergebnisse**

Schon im Jahre 1865 wurde von B. W. Richardson in seiner Veröffentlichung «For and against Tobacco» die Hypothese des Kausalzusammenhanges zwischen dem Rauchen und dem Lungencarcinom aufgestellt. Seit dieser Zeit ist

die Zahl der Publikationen über gesundheitsschädigende Wirkungen des Rauchens ins Unendliche gestiegen. Die schon vor einem Jahrhundert aufgeworfene Frage nach einer eventuellen kausalen Verkettung von Rauchen und Lungenkrebs stand in den letzten Jahren vor allem im Vordergrund. Eine Unzahl von Faktoren wurde auf einen Zusammenhang mit dem Lungencarcinom und/oder mit dem Rauchen geprüft; Larson, Haag und Sylvette (1961) berichten über statistische Untersuchungen folgender Einflüsse: Alter, Geschlecht, konstitutionelle Faktoren, Rasse und Nationalität, Hormone, genetische Faktoren, durchgemachte Krankheiten, Alkohol, schlechte Zähne, geographische Lage, Klima, Einfluß von Stadt und Land, Industrie, Beruf, sozialer und wirtschaftlicher Status, Bildungsstand und Zivilstand. Obwohl statistische Studien einen Zusammenhang zwischen dem Rauchen und dem Lungenkrebs aufzeigten, wurde lange Zeit diskutiert, ob daraus ein Kausalzusammenhang abgeleitet werden müsse. Herdan (1958) und andere vertraten die Ansicht, die Erhöhung der Lungenkrebs-Häufigkeit sei die Folge des Rückgangs anderer, früher lethal verlaufener Lungenerkrankungen (Pneumonie, Tbc). Diejenige Bevölkerungsgruppe, die früher den infektiösen Lungenkrankheiten zum Opfer gefallen wäre, würde heute infolge der modernen Therapiemöglichkeiten überleben und das für den Lungenkrebs erforderliche Alter erreichen. Aber auch bei diesen Individuen mit erhöhter Anfälligkeit würde das Carcinom letzten Endes durch die carcinogene Wirkung des Tabakrauchens hervorgerufen.

R. A. Fisher (1958) stellte die Hypothese auf, daß sowohl die Tendenz zum Rauchen als zum Lungenkrebs durch denselben Genotyp bedingt sein könnte und daß dadurch eine scheinbar kausale statistische Korrelation zustande komme. Seine Theorie ist in der angelsächsischen Literatur unter dem Namen «constitutional hypothesis» bekannt geworden. Untersuchungen an eineiigen Zwillingen scheinen die Existenz einer hereditären Tendenz zum Rauchen tatsächlich zu bestätigen (Fisher, 1958). In dieser Richtung deuten auch die Untersuchungen von Heath (1958), der an Harvardstudenten die Beziehung zwischen dem Rauchen und der Berufswahl untersuchte. Diesen Erhebungen gemäß wählen Nichtraucher eher eine wissenschaftliche Laufbahn, während Raucher mehr pädagogische, soziale und literarische Berufe ergreifen. Auch in der Reaktionsweise auf einen abgekürzten Rorschachtest wurden zwischen Nichtrauchern und Rauchern signifikante Unterschiede nachgewiesen (McArthur, Waldron and Dickinson, 1958); anthropometrische Messungen sprechen in demselben Sinne (Seltzer, 1963). Auf der andern Seite konnten weder Gsell (1956) noch Feiks (1957) irgendwelche statistisch signifikante Korrelationen zwischen dem Lungenkrebs und hereditären Faktoren nachweisen; aber selbst wenn ein solcher Nachweis erbracht würde, wäre es noch keineswegs bewiesen, daß es dieselben genetischen Faktoren sind, welche den Lungenkrebs und das Rauchen beeinflussen. Diese zweifellos interessante Theorie bleibt demnach weiterhin eine reine Hypothese.

Bevor wir auf die Schlußfolgerungen des amerikanischen Berichtes «Smoking and Health» (1964) zu sprechen kommen, möchten wir noch einige Probleme der Carcinogenese erwähnen.

1930 gelang es Roffo, durch Pinselung von Kaninchenohren mit einer Tabakrauchlösung nach 8 Monaten an einem der 30 Versuchstiere ein Neoplasma zu erzeugen. Lindsey berichtete 1958 über 10 verschiedene, im Tabakrauch vorkommende, carcinogene Substanzen. Auf der Suche nach dem «eigentlichen Krebserzeuger» wurden Faktoren in Betracht gezogen, wie das radioaktive C-14 (Chojnowski und Dorabialska, 1957), das K-40 (Mulvany, 1953) und neuerdings auch das radioaktive Strontium. Satterlee (1956) wies darauf hin, daß der Arsengehalt des Tabaks infolge der Schädlingsbekämpfungsmittel sich von 1932/33 bis 1950/51 um 300% erhöht hat. Es wurde auch erwogen, ob das Tabakmosaikvirus bei der Krebsentstehung eine Rolle spielen könne (Goodman, 1955). Von keiner der bisher bekannten Substanzen wird in den tiefen Lungenwegen die zur carcinogenen Wirkung erforderliche Konzentration erreicht (Wynder, 1957), so daß entweder der für die Krebserzeugung verantwortliche Stoff noch nicht gefunden wurde oder – was wahrscheinlicher ist – ein Summationseffekt verschiedener carcinogener Substanzen angenommen werden muß. Der Mechanismus der Carcinogenese ist auch heute noch ungeklärt. Es darf jedoch angenommen werden, daß der Tabakrauch als der höchstkonzentrierte Fremdstoff, der mit den Luftwegen des modernen Menschen in Berührung kommt, seine carcinogene Wirkung auf irgendeine Art durch den wiederholten und engen Kontakt mit dem Epithel der tiefen Luftwege entfaltet.

Der 1964 erschienene Bericht «Smoking and Health» macht unter anderem folgende Feststellungen:

«Das Zigarettenrauchen steht bei Männern mit dem Lungenkrebs in Kausalzusammenhang.

Das Zigarettenrauchen trägt erheblich zur allgemeinen Mortalität und zur Mortalität wegen gewissen spezifischen Erkrankungen bei.»

Diese Studie ist die umfangreichste in ihrer Art und zieht praktisch alle verfügbaren Informationen in Betracht. Sie stützt sich auf Ergebnisse von Tierversuchen, von klinischen und autoptischen Untersuchungen und auf statistische Erhebungen, die in 23 retrospektiven und 7 prospektiven Studien 1,123 Millionen Männer umfassen.

Die zunächst folgenden Ausführungen wollen, gestützt auf die im amerikanischen Bericht gemachten Angaben, untersuchen, wie sich die prozentuale Verteilung der Todesursachen bei Rauchern und Nichtrauchern verhält, und um wieviel die Lebenserwartung des Rauchers kleiner ist als die des Nichtrauchers.

## 2. Die Bedeutung der neuen Erkenntnisse für den Raucher

Aus dem im amerikanischen Bericht «Smoking and Health» publizierten und nach vielen Gesichtspunkten ausgewerteten Zahlenmaterial interessieren uns vor allem zwei grundlegende und konkrete Fragen für den Raucher<sup>1</sup>:

- a) Ist die Gefahr, an einer unangenehmen Todesart zu sterben für mich größer als für den Nichtraucher?
- b) Um wie viele Jahre ist meine Lebenserwartung geringer als diejenige des Nichtrauchers?

a) Die bösartigen Neubildungen, unter welchen der Krebs zahlenmäßig den wichtigsten Platz einnimmt, sind mit Recht der Inbegriff einer langsamen, unaufhörlich weiterschreitenden, qualvollen Krankheit, die in ihren fortgeschrittenen Stadien praktisch einem Todesurteil gleichkommt. Rechnet man die Herz- und Gefäßerkrankungen zusammen, so stellen die bösartigen Geschwülste die zweithäufigste Todesursache überhaupt dar. Wenn man die therapeutische Machtlosigkeit und die unaufhaltsame Progredienz in Betracht zieht, so darf die Tumorerkrankung als der Inbegriff einer unangenehmen und oft qualvollen Todesart angesehen werden.

Tabelle 1 Prozentuale Verteilung der Todesursachen bei Rauchern und Nichtrauchern

Todesursache	amerikanische Angaben <sup>2</sup>		schweiz. Angaben <sup>3</sup>	
	erwartet (%)	beobachtet <sup>4</sup>		1962
		Raucher	N'raucher	
Herz- und Gefäßerkrankungen <sup>5</sup> . . . . .	61.2	60.4	63.5	47.1
Bösartige Neubildungen <sup>6</sup>				20.9
davon Krebs . . . . .	15.3	18.9	15.9	18.2
davon Lungenkrebs . . . . .	1.1	7.0	1.1	3.9
davon Krebs außer Lungenkrebs . . . . .	14.2	11.9	14.8	14.3
Gewaltsamer Tod <sup>7</sup> . . . . .	6.8	5.0	5.6	8.8
alle andern Ursachen . . . . .	16.7	15.7	15.0	23.2
Total . . . . .	100.0	100.0	100.0	100.0

<sup>1</sup> Unter dem Begriff Raucher ist in diesem Abschnitt der durchschnittliche Zigarettenraucher gemeint.

<sup>2</sup> Die Angaben beziehen sich auf Männer über 30 Jahren, Altersbegrenzung der einzelnen Statistiken (Smoking and Health, 1964, p. 83).

<sup>3</sup> Basierend auf Angaben des Schweiz. statistischen Amtes (Männer über 30 Jahre): mit den amerikanischen Angaben nur bedingt vergleichbar, da wahrscheinlich verschiedene Altersverteilung.

<sup>4</sup> Basierend auf Angaben (Smoking and Health, 1964, p. 102, Table 19).

<sup>5</sup> Amerikan. Angaben: coronary heart disease, general arteriosclerosis, other heart diseases, other circulatory disease, hypertensive heart disease, cerebral vascular lesions, rheumatic heart dis. Schweiz. Angaben: Erkrankungen der Kreislauforgane.

<sup>6</sup> Inkl. Leukämien.

<sup>7</sup> Amerikan. Angaben: Accident, suicide, violence.

Wir haben, auf den Angaben des amerikanischen Berichtes und des Schweizerischen Statistischen Amtes basierend, die prozentuale Verteilung der Todesursachen bei der rauchenden, nichtrauchenden und der allgemeinen Bevölkerung ausgerechnet und zusammengestellt (Tabelle 1). Wir haben dabei den Zeitpunkt des Todes bewußt vernachlässigt und für alle Bevölkerungsgruppen den Tod gleichermaßen mit 100% angenommen. Da die amerikanischen Angaben sich ausschließlich auf Männer über 30 Jahren beziehen, haben wir auch die schweizerischen Angaben auf diese Bevölkerungsgruppe bezogen.

Wenn wir, auf unsere Ausgangsfrage zurückkommend, die Gefahren des Rauchers und des Nichtrauchers untersuchen, an Krebs zu sterben, so erhalten wir für den Raucher die Wahrscheinlichkeit von 18,9%, für den Nichtraucher 15,9%. Die Werte für den Lungenkrebs betragen 7,0%, bzw. 1.1%. Anders ausgedrückt ist für einen 30jährigen Mann aus der berücksichtigten Bevölkerungsgruppe die Gefahr an Krebs zu sterben:

Raucher:	1:5,3	(Lungenkrebs: 1:14,3)
Nichtraucher:	1:6,3	(Lungenkrebs: 1:91).

Obwohl das Rauchen den Lungenkrebs als Todesursache deutlich begünstigt, ist es überraschend, in welchem geringem Maße es einen Krebstod begünstigt, wenn alle Krebsarten zusammengenommen werden.

b) Wie bereits gesagt, haben wir bisher bewußt nur die Todesart betrachtet und den Zeitpunkt des Todes vernachlässigt. Die Tatsache, möglichst spät zu sterben (das heißt lange zu leben) ist indessen für den Menschen mindestens ebenso wichtig wie der Wunsch, eine qualvolle Todesart zu vermeiden. Der Zeit Rechnung tragend hätten wir also den Tod des Rauchers, im Gegensatz zum Tod des Nichtrauchers nicht mit 100%, sondern mit 168% beziffern müssen, da das Verhältnis der Mortalitäten (mortality ratio) 1,68 beträgt (Smoking and Health, 1964). Man könnte etwas paradox ausgedrückt sagen, daß der Raucher häufiger stirbt als der Nichtraucher, und aus diesem Grunde auch an den einzelnen Todesursachen stärker beteiligt ist. Die US Veteran Study (Dorn, 1958) gibt an, daß der Nichtraucher mit 50,5 Jahren diejenige Mortalität aufweist, die der Raucher schon mit 42,5 Jahren zeigt. Man kann also sagen, daß das Rauchen einem Älterwerden um 8 Jahre gleichkommt. Dieser Unterschied zwischen Raucher und Nichtraucher verringert sich mit zunehmendem Alter und beträgt im 7. Dezennium noch etwa 5 Jahre.

Leider sind Zahlenangaben für unter 40jährige nicht vorhanden.

Wir kommen also zum Schluß, daß der Zigarettenraucher gegenüber dem Nichtraucher eine größere Chance besitzt, an Lungenkrebs zu sterben, daß aber die Verteilung der Todesursachen durch das Rauchen nicht stark beeinflusst wird. Viel wichtiger ist die verringerte Lebenserwartung des Rauchers, die nicht auf eine einzelne Todesursache zurückgeführt werden kann.

Im nächsten Abschnitt soll kurz besprochen werden, weshalb so wenig Ziga-

rettenraucher aus diesen Erkenntnissen die notwendigen Konsequenzen ziehen und welche Maßnahmen geeignet wären, gegen diese so verbreitete Lebensgefährdung anzukämpfen.

### **3. Die Auswirkungen der neuen Erkenntnisse**

Es wäre zu erwarten gewesen, daß wegen der eindeutigen Verringerung der Lebenserwartung um einige Jahre jeder Zigarettenraucher seine Rauchgewohnheit aufgegeben oder zum mindesten stark modifiziert hätte. Der vieldiskutierte amerikanische Bericht bewirkte jedoch lediglich eine vorübergehende Abnahme des Zigarettenkonsums, der inzwischen bereits wieder angestiegen ist. Weshalb die Tragweite der neuen Erkenntnisse vom durchschnittlichen Zigarettenraucher nicht erkannt wird oder nicht erkannt werden will, und weshalb die praktischen Auswirkungen auf den Zigarettenkonsum so gering sind, soll im nun folgenden untersucht werden.

Nicht nur die Rauchgewohnheit, sondern auch die Anti-Tabak-Propaganda blickt auf eine jahrhundertelange Tradition zurück. Im 17. Jahrhundert verboten verschiedene Päpste das Rauchen in der Kirche unter Androhung der Exkommunikation. Im Jahre 1661 erließ der Berner Rat ein Rauchverbot, und bis zur Mitte des 18. Jahrhunderts hatten sich Zuwiderhandelnde vor der «Chambre de Tabac» zu verantworten. In den USA wurde eine Anti-Zigarettenliga gegründet, deren Einfluß so mächtig war, daß noch im Jahre 1920 in 5 amerikanischen Staaten der Tabakverkauf verboten war (Van Proosdy, 1960). Das Rauchen wie das Trinken sind seit altersher beim Volk als Laster bekannt. Wenn deshalb die moderne Forschung die durch das Rauchen bewirkte Gesundheitsgefährdung in Zahlen ausdrückt und beweist, so bestätigt sie mit ihren eigenen Mitteln die Argumente der traditionellen Tabakgegner; für den durchschnittlichen, unkritischen Raucher ist somit keine grundlegend neue Situation entstanden, und er wird wie bisher angesichts der Gefahr weiter rauchen.

Durch die Mortalitätsstatistiken wird der Raucher mit dem Problem des eigenen Todes konfrontiert. Obwohl der moderne Mensch den Tod anderer, unbekannter Menschen in großer Quantität erträgt und ihn sogar als Sensation empfindet, weicht er dem Fragenkomplex des eigenen Todes aus. Dies mag ebenfalls einer der Gründe sein, weshalb die schwerwiegenden, modernen Erkenntnisse als Sensation publiziert und besprochen werden, und trotzdem in einem so geringen Maße die existentielle Sphäre des Einzelnen beeinflussen.

Der Einfluß der intensiv betriebenen Zigarettenreklame darf auch nicht unterschätzt werden; wenn in geschickten Slogans das Zigarettenrauchen mit wünschenswerten Attributen, wie Männlichkeit, Erfolg, Eleganz usw., in Zusammenhang gebracht wird, so ist dies nicht dazu angetan, die ohnehin zum Konformismus neigende Jugend vom Rauchen abzuhalten.

Bei vielen Zigarettenrauchern ist das Rauchen, wenn auch nicht zur Sucht, so doch zu einer Gewohnheit geworden, und es fällt schwer, diesem Genusse, der fast ein integrierender Bestandteil des täglichen Lebens geworden ist, zu entsagen. Viele kritische Raucher haben deshalb dieses Dilemma nicht entschieden, sondern sind, wie Bergler sich ausdrückt, zu «Zigaretten-Neurotikern» geworden: «Their solution consisted of fearful smoking; every puff they took from a cigarette was loaded with the fear of inducing lung cancer» («Ihre Lösung» bestand im «angstvollen Rauchen»; jeder ihrer Zigarettenzüge war mit der Angst vor dem Lungenkrebs geladen) (Bergler, 1958). Diese wenig sinnvolle «Lösung» ist heute in aufgeklärten Raucherkreisen weit verbreitet. Sie entspringt einer Unfähigkeit, das Rauchen völlig aufzugeben, obgleich der Wunsch vorhanden ist, das gesundheitliche Risiko möglichst zu reduzieren. Etlichen Zigarettenrauchern gelang es, auf weniger schädliche Rauchwaren, wie Zigarren oder Pfeife, hinüberzuwechseln. In diesem Sinne sollte der Zigarettenraucher die Möglichkeit haben, durch die Änderung seiner Rauchgewohnheit das gesundheitliche Risiko zu vermindern, ohne dabei das Rauchen völlig aufgeben zu müssen. Im experimentellen Teil dieser Arbeit wird versucht, eine Methode zu entwickeln, die es dem Raucher ermöglicht, das Ausmaß seiner gesundheitlichen Gefährdung quantitativ zu bestimmen und laufend zu kontrollieren.

Auch im Kollektiv sind Kräfte vorhanden, die an einem baldigen Rückgang des Zigarettenkonsums nicht interessiert sind. Gemäß den Angaben des Eidgenössischen Statistischen Jahrbuches 1963 betrug die Weltproduktion an Tabak im Jahre 1962 3.6 Millionen Tonnen. In der Schweiz betrug die Zigarettenproduktion

1952 : 7.429 Millionen Stück

1962 : 13,479 Millionen Stück

Sie hat sich somit in 10 Jahren fast verdoppelt. Die Tabaksteuer ergab 1962 136 091 000 Franken, was 12,9% aller Verbrauchssteuern ausmacht. Im gleichen Jahr führte die Schweiz für 113,8 Millionen Franken Rohtabak ein und für 77,1 Millionen Franken Tabakfabrikate aus.

Diese Angaben sollen die große wirtschaftliche Bedeutung der Tabakindustrie und insbesondere der Zigarettenindustrie illustrieren; auch aus diesem Grunde kommen rigorose Verbote, wie sie zum Teil in den USA vorgeschlagen wurden, nicht in Frage. Es handelt sich vielmehr darum, in Zusammenarbeit mit der kapitalkräftigen Tabakindustrie Mittel und Wege zu suchen, welche es der Bevölkerung erlauben, die gesundheits- und lebensbedrohenden Risiken des Rauchens zu reduzieren. Die etlichen Arbeitsjahre, die dem Kollektiv pro Raucher verlorengelassen, bedeuten, gesamthaft gesehen, den Verlust eines großen Arbeitspotentials. Unter den Maßnahmen, die im Interesse der individuellen und kollektiven Gesundheit ergriffen werden müssen, sollte auf folgende Punkte das Hauptgewicht gelegt werden:

a) Eine möglichst breite und objektive Aufklärung weiter Bevölkerungskreise, besonders aber der Jugend, über die Gefahren des Zigarettenrauchens. Dabei muß in streng wissenschaftlicher Weise vorgegangen werden, und nur die sicher feststehenden Risiken des Zigarettenrauchens sollten erwähnt werden. Auch zu Propagandazwecken dürfen die Gefahren nicht übertrieben werden, da dies sofort zu Widersprüchen Anlaß gibt, was der Glaubhaftigkeit der Aussagen Abbruch tut. Auch in medizinischen Kreisen findet man erbitterte Rauchgegner, die mit einem geradezu missionarischen Eifer im Rauchen die Wurzeln allen Übels suchen.

b) Es sollte erforscht werden, durch welche Maßnahmen der Zigarettenraucher sein gesundheitliches Risiko reduzieren kann. Die Bevölkerung sollte zu solchen Maßnahmen ermutigt werden, die an Stelle einer meist nicht durchgeführten oder durchführbaren totalen Nikotinabstinenz, das Risiko sukzessiv in kleinen, realisierbaren Schritten zu vermindern suchen. Bevor der biologische Wirkungsmechanismus des Tabakrauches näher erforscht ist, kann nur versucht werden, die Exposition der tiefen Lungenwege zu vermindern. Ob dies durch einen wirksamen Filter oder durch Änderung der individuellen Rauchgewohnheit geschieht, ist belanglos, sobald die Exposition quantitativ erfaßt werden kann. Die im folgenden beschriebene CO-Hb-Methode soll einen Schritt in dieser Richtung darstellen.

#### 4. Inhalation und Mortalität

Bei den zwei amerikanischen prospektiven Studien, bei welchen man versuchte, die Inhalation zu erfassen, stützte man sich ausschließlich auf subjektive Angaben. Die statistisch erfaßten Raucher mußten angeben, ob sie nicht, leicht, mäßig oder stark inhalierten. Bei den kanadischen Untersuchungen gaben die Raucher lediglich an, ob sie inhalierten oder nicht inhalierten.

Die amerikanischen Untersuchungen ergaben («Smoking and Health», 1964), daß gesamthaft gesehen, der nichtinhaliierende Raucher eine Mortalität von 1,49 aufwies, während der «stark» inhaliierende einen Wert von 2,20 zeigte. Berücksichtigt man die Anzahl der pro Tag gerauchten Zigaretten, so zeigt sich, daß der mehr als 40 Zigaretten pro Tag rauchende Nichtinhaliierer etwa die selbe Mortalität aufweist wie der stark inhaliierende Raucher, welcher nur 1 bis 9 Zigaretten pro Tag raucht.

Der Umstand, daß Zigarrenraucher, die weniger als 9 Zigarren pro Tag rauchen, keine Mortalitätszunahme zeigen, während Zigarrenraucher, die mehr als 5 pro Tag und vor allem schon länger als 30 Jahre rauchen, eine gegenüber dem Nichtraucher leicht erhöhte Mortalität aufweisen, kann ebenfalls auf die Inhalation zurückgeführt werden, welche beim starken Gewohnheitsraucher eher aufzutreten scheint («Smoking and Health», 1964). Der Pfeifenraucher zeigt hingegen selbst dann keine erhöhte Mortalität, wenn er schon mehr als 30 Jahre raucht.

Nach Hammond (1961) inhalieren 92,9% der männlichen Zigarettenraucher, und davon die Mehrzahl mäßig bis stark. Pfeifen- und Zigarrenraucher inhalieren selten, und die sogenannten «combinations-smokers» (Raucher, die verschiedene Rauchwaren rauchen) liegen dazwischen.

Die geringe Inzidenz des Lungenkrebses bei Wasserpfeifen rauchenden Bevölkerung wird ebenfalls auf die Nichtinhalation zurückgeführt (Rankower, Fatal, 1962).

Obwohl Doll und Hill (1952) in ihren Studien keinen Zusammenhang zwischen Inhalation und Häufigkeit von Lungencarcinom fanden, wiesen vier retrospektive Untersuchungen eine Korrelation auf. Bei den stark rauchenden Kategorien beobachtete man eine Angleichung der Mortalitätswerte von inhalierenden und nicht inhalierenden Rauchern, ein Umstand, der bisher noch nicht erklärt werden konnte. Es soll indessen nochmals betont werden, daß alle diese Angaben bezüglich der Inhalationstiefe auf subjektiven Angaben basieren. Wie der Bericht des Public Health Service («Smoking and Health», 1964) ausdrücklich feststellt, sind zur weiteren Abklärung der Rolle der Inhalation objektive Bestimmungsmethoden notwendig.

## 5. Die Rolle der Rauch-Exposition

Hueper (1953 und 1955) macht folgende Überlegung: Es besteht kein Grund zur Annahme, daß sich die Carcinogene im Zigarettenrauch in ihrer Wirkungsweise anders verhalten als die industriellen Carcinogene, bei welchen die Carcinomhäufigkeit sich proportional verhält mit dem Produkt:  $Expositionsintensität \times Expositionsdauer$ . Wenn man den Raucherkrebs als Kontakt-Ca der tiefen Lungenwege auffaßt, so ist die Expositionsintensität nichts anderes als die Konzentration der carcinogenen Substanzen in jener Rauchfraktion, die mit dem Epithel der tiefen Luftwege in Berührung kommt, ein Faktor, der hauptsächlich von der Inhalationstiefe abhängig ist<sup>1</sup>. Die Expositionsdauer wird in den statistischen Studien grob durch die Anzahl Zigaretten pro Tag und die Anzahl der Raucherjahre approximiert. Die effektive Expositionsdauer des Bronchialepithels wird wiederum vorerst durch die Inhalationstiefe bestimmt. Ob andere individuelle Rauchgewohnheiten – Zugzahl pro Zigarette und pro Zeiteinheit, Zugprofil, Stummellänge, Zigarettenmarke usw. – die Exposition in erheblichem Maße direkt beeinflussen, ist unbestimmt. Immerhin wurden diesbezüglich einige Durchschnittswerte ermittelt, mit welchen bei statistischen Untersuchungen gerechnet werden kann. So beträgt die Zuglänge im Durchschnitt 2 Sek., das Intervall zwischen den Zügen 1 Min. (Larson, 1961). Ferner wurde festgestellt, daß durch Änderung des Zugprofils, nicht aber der

<sup>1</sup> Wir vernachlässigen hier Faktoren, wie Strömungs- und Wirbelverhältnisse, das Verhalten von festen und gasförmigen Teilchen in den Luftwegen, usw. Sie alle sind primär davon abhängig, ob und wieviel Rauch überhaupt in die tiefen Luftwege gelangt, das heißt von der Inhalation.

Zugdauer, die Menge des Gesamtkondensats um 10% variieren kann (Waltz, Häusermann, 1963). Wynder und Mann (1957) untersuchten die carcinogene Aktivität auf einer Gramm-zu-Gramm-Basis und konnten durch Veränderung der Faktoren, wie Zugvolumen, Stummellänge, Filter, Nicht-Filter, keine Unterschiede feststellen. Auch in diesem Zusammenhang betonten verschiedene Autoren, wie wichtig es wäre, zur Abklärung der Exposition eine objektive Meßmethode der Inhalation zu besitzen (Cornfield, Haenszel, Hammond, Lilienfeld, Shimkin und Wynder, 1959).

Da die Nikotinaufnahme einen der Beweggründe zum Rauchen darstellt, lag es nahe, die Nikotinresorption bei inhalierenden und nichtinhalierenden Rauchern zu untersuchen. Die im Hauptstrom enthaltene Nikotinmenge wird bei inhalierenden Rauchern zu 65 bis 95% aufgenommen, bei nichtinhalierenden Rauchern schlägt sich lediglich 5% in der Mundhöhle nieder (Greenberg, Lester und Haggard, 1952). Wie Artho und Grob (1963) in ihren sehr interessanten Untersuchungen zeigten, ist die durch den Speichel absorbierte Nikotinmenge vom pH des Rauches abhängig. Bei einem pH von 5,0 (Virgin Rhodesian Tabak) wurden 2,5% der im Tabak enthaltenen Nikotinmenge im Speichel aufgenommen, bei einem pH von 8,0 (Burley Japan Tabak) 11,2%. Außerdem wies der alkalische Rauch einen wesentlich kleineren Gehalt an Pyridin und Pyridinderivaten auf. Demzufolge scheint der «alkalische Raucher» nicht nur wegen der stärkeren Reizwirkung des alkalischen Rauches, sondern auch wegen der höheren peroralen Nikotinresorption weniger tief zu inhalieren (Borbély, 1962). Liekniit (1956) bringt diesen Umstand direkt mit der Carcinogenese in Zusammenhang, und Clemo (1959) schreibt der Säure die Rolle eines Lösungsmittels zu, das die carcinogenen Substanzen in gelöster Form mit dem Bronchialepithel in Kontakt bringt. Hammond und Garfinkel (1961) untersuchten an 43 068 Personen verschiedene Expositionsfaktoren. Sie übernahmen die Einteilung von Miller und Monahan (1959)<sup>1</sup> und klassifizierten die Zigarette je nach Nikotingehalt in drei Kategorien:

0,4–1,1 mg Nikotin I

1,2–1,8 mg Nikotin II

1,9–2,7 mg Nikotin III

In ein und derselben Altersklasse inhalierten Männer viel mehr als Frauen, jedoch nahm die Inhalationshäufigkeit mit zunehmendem Alter ab. Die starken Raucher zeigten deutlich auch eine vermehrte Inhalation. Das Erstaunlichste war indessen, daß bei den männlichen Rauchern der höheren Kategorie eine stärkere Inhalation beobachtet wurde! Die Unterschiede sind klein und nach Hammond nicht geeignet, die These der «Deckung des Nikotinbedarfes» zu widerlegen (Hammond und Garfinkel, 1961).

<sup>1</sup> Die genannten Autoren fanden überdies eine Übereinstimmung des Teer- und Nikotingehaltes im Hauptstromrauch.

## 6. CO-Hämoglobin als Indikator der Inhalationstiefe

Zur objektiven Bestimmung der Inhalationstiefe sollte man ein im Tabakrauch enthaltenes Agens bestimmen können, das vornehmlich oder ausschließlich in den tiefen Luftwegen in den Körper aufgenommen wird. Inwieweit entspricht das im Rauch enthaltene CO diesen Anforderungen?

Die Angaben bezüglich der pro Gramm Tabak entwickelten CO-Menge bewegen sich in der älteren Literatur (Toth, 1907; Marcelet, 1907) von 0,1 bis 80 ml. Der in einer Pfeife gerauchte Tabak soll außerdem 2- bis 4mal so viel CO produzieren als die gleiche Menge Zigarettentabak (ibid). Neuere Messungen (Mumpower, Lewis und Touey, 1962) ergeben eine CO-Konzentration im Zigarettenrauch von 3 bis 5%. Dieselben Messungen ergaben, daß die CO-Konzentration vom Gewicht der Zigarette, von der Tabakfeuchtigkeit, der Tabakmischung und vom Filtertyp wenig oder überhaupt nicht abhängig ist; hingegen verhält sich die produzierte CO-Menge proportional zum Zugvolumen pro Zeiteinheit und umgekehrt proportional zur Stummellänge. Die CO-Absorption geschieht hauptsächlich in den tiefsten Luftwegen (Armstrong, 1922). Von der im Rauch enthaltenen CO-Menge wird bei Inhalation nach Baumberger (1923) 61%, nach Saruta (1937) 78% im Körper retiniert. Die Diffusionskapazität des CO variiert allerdings bei Rauchern und Nichtrauchern. So wurde bei Nichtrauchern ein Wert von 33,1 ml CO/min/mmHg festgestellt, während bei Individuen, die schon länger als 10 Jahre rauchten, ein signifikant kleinerer Wert von 24,9 ml CO/min/mmHg festgestellt wurde. Die Verminderung der Diffusionskapazität konnte nach einer Rauchdauer von 5 Jahren beobachtet werden (Martt. 1962).

Betrachtet man nun vergleichshalber die im Rauch enthaltenen festen Teilchen, die ja auch die bisher nachgewiesenen Carcinogene enthalten, so kommt man zu folgendem Ergebnis: Ein nichtinhalierender Zigarettenraucher retiniert 37% der im Rauch enthaltenen Teilchen in der Mundhöhle. Wird der Rauch hingegen während 5 Sek. in den tiefen Luftwegen gehalten, so bleiben 82% der Teilchen im Körper zurück, nach 30 Sek. sogar 97% (Mitchell, 1962). Die Retention der Teilchen hängt außer von der Verweilzeit des Rauches in den tiefen Luftwegen auch von der Teilchengröße ab; so werden Teilchen von etwa 1  $\mu$  Größe maximal zurückgehalten (Farber und Wilson, 1961). Angaben über die Clearance der festen Teilchen schwanken von 2 Tagen bis 3 Monaten, doch steht diese mit unserer Problemstellung nicht unmittelbar im Zusammenhang.

Wenn wir auf unsere ursprüngliche Fragestellung zurückkommen, so können wir von folgenden Voraussetzungen ausgehen: Das CO kommt im Zigarettenrauch in ziemlich konstanter Konzentration vor. Der Umstand, daß die Konzentration vom Zugvolumen pro Zeiteinheit und von der Stummellänge abhängig ist, beeinträchtigt die Verwendbarkeit des CO als Indikator der Inhalationstiefe nicht maßgeblich.

Das Verhalten des in der Gasphase des Rauches enthaltenen CO und der in

der Teilchenphase enthaltenen Carcinogene stimmt selbstverständlich nicht genau überein. Zur Resorption des CO sowie zum Kontakt der Teilchen mit dem Bronchiepithel ist jedoch das Entscheidende die Anwesenheit des Rauches in den tiefen Luftwegen, das heißt die Inhalation. Offen bleibt die Frage, ob die Resorption des CO nicht schon in jenen Luftwegen erfolgt, die noch für die carcinogene Wirkung des Rauches unempfindlich sind. Damit würden die CO-Werte die Krebsgefährdung als größer erscheinen lassen, als sie tatsächlich ist. Andererseits würden beim langjährigen Raucher die Werte wegen der verminderten Diffusionskapazität zu tief ausfallen. Es kann somit von der Methode keine feine, quantitative Diskrimination erwartet werden, doch sollte die Inhalation, die in den Untersuchungen bisher ausschließlich auf subjektive Angaben basierte, doch objektiviert werden können. Die leichte quantitative Bestimmbarkeit der CO-Hämoglobinkonzentration und die verhältnismäßig lange Halbwertszeit des CO im Organismus sind weitere Punkte, die für die Methode positiv zu werten sind.

## 7. Frühere Bestimmungen des CO-Hb bei Rauchern

Schon 1880 wies Le Bon im Blut von Tabakrauch exponierten Hunden CO nach. Die seither unternommenen CO-Bestimmungen im Blut zeigten zusammenfassend folgende Resultate (Larson, Haag und Silvette, 1961):

Bei Nichtrauchern fand man i. a. CO-Hb-Werte von unter 2%<sup>1</sup> (ausgenommen Taxichauffeure, Straßenreiniger usw.), bei Rauchern Werte bis 5%, ausnahmsweise bis 10%.

Die CO-Hb-Werte wurden untersucht als Funktion a) der Inhalation, b) des Tagesverbrauches an Rauchwaren, c) der Art der Rauchware.

a) Es wurde beobachtet, daß die CO-Hb-Werte bei inhalierenden Rauchern stärker zunahmten als bei nichtinhalierenden (Ruhl und Lin, 1936). Nach 2 inhalierten Zigaretten stellten Parmeggiani und Gilardi (1952) eine CO-Hb-Zunahme von 3 auf 9% fest, nach 2 nichtinhalierten Zigaretten hingegen eine Abnahme von 4 auf 3%. Schmidt (1939) berichtet über einen CO-Hb-Wert von 20,9% (!) nach 4 inhalierten Zigarren. Allerdings seien dabei deutliche Vergiftungssymptome zu beobachten gewesen. 3 «vorsichtig inhalierte» Zigarren ergaben nach demselben Autor eine Zunahme von 8,9% CO-Hb.

b) Verschiedene Autoren geben mit zunehmendem Tagesverbrauch progressiv ansteigende CO-Hb-Werte an (Parmeggiani und Gilardi, 1952; Schmidt, 1939; Schmidt, 1943; Schrenk, 1942; Ruel, 1954). Roffo (1938) stellt eine direkte Beziehung zur gerauchten Menge fest, Valic und Duric (1954) zur Anzahl der vor Mittag gerauchten Zigaretten.

c) Schrenk (1942) gibt ansteigende CO-Hb-Werte von Pfeifenrauchern über

<sup>1</sup> Das nicht reduzierbare Karboxy-Hämoglobin (CO-Hb) wird als Prozentsatz des totalen Hämoglobins ausgedrückt.

Zigarren- zu Zigarettenrauchern an, während Schmidt (1939 und 1943) zwischen den einzelnen Rauchwaren keine signifikanten Unterschiede feststellen kann.

Über die bis zur Normalisierung der CO-Hb-Werte erforderliche Dauer gehen die Angaben auseinander. Während Schmidt (1939 und 1943) mehrere Tage angibt, beobachteten Belli und Giuliani (1955) nach innerhalb von 2 Stunden gerauchten 6 Zigaretten schon eine Normalisierung der Werte nach 12 Stunden.

Die durchschnittliche CO-Hb-Zunahme nach einer inhalierten Zigarette beträgt nach Schmidt (1939) 1%. Castellino (1955) verzeichnet eine stärkere Zunahme bei Rauchern als bei Nichtrauchern, wenn beide eine Zigarette inhalieren. Hsi-Pu und Li-Ming (1940) eine stärkere Zunahme beim gewohnten als beim ungewohnten Raucher.

## 8. Experimentelle Untersuchungen

### A. Versuchsziele und Versuchsanordnung

Es soll untersucht werden, ob und inwieweit Bestimmungen von CO-Hb-Werten evtl. im Zusammenhang mit anamnestisch ermittelten Angaben geeignet sind, die Rauchexposition der tiefen Atemwege individuell abzuklären. Die im folgenden beschriebenen Untersuchungen sollen Richtlinien liefern, die durch ausgedehnte statistische Untersuchungen zu einer praktisch anwendbaren Methode ausgebaut werden können.

Die Versuchsanordnung gliedert sich in 4 Teile:

- a) Die Apparatkonstanten müssen bestimmt werden.
- b) In einem Vorversuch soll die Absorption von reinem CO in der Mundhöhle und in den tiefen Atemwegen miteinander verglichen werden.
- c) Es sollen bei Rauchern Einzelbestimmungen von CO-Hb-Werten gemacht werden unter Berücksichtigung der subjektiven Angaben über Inhalation bzw. Nichtinhalation, und anderer, das CO-Hb-Niveau beeinflussender Faktoren. Damit soll, in Anlehnung an die in der Literatur erwähnten Versuche, hauptsächlich die Schwankungsbreite der CO-Hb-Werte ermittelt werden. Die bei diesen Bestimmungen erhobene «Raucheranamnese» könnte gleichzeitig als Ausgangspunkt größerer statistisch auswertbarer Reihenuntersuchungen verwendet werden.
- d) Es sollen bei Rauchern und Nichtrauchern sogenannte «Tagesprofile» aufgenommen werden, das heißt die während eines Rauchertages periodisch vorgenommenen CO-Hb-Bestimmungen sollen graphisch unter Berücksichtigung der gerauchten Rauchware aufgezeichnet werden. Dadurch sollen sowohl die Abhängigkeit des CO-Hb-Spiegels von der Menge der verbrauchten Rauch-

ware als auch individuelle Unterschiede in der Art des Rauchens zum Ausdruck kommen. Die subjektiven Angaben bezüglich Inhalation sollen besonders berücksichtigt werden.

### B. Methodik und Apparatur

Zur Bestimmung des Prozentanteils an Kohlenoxyd-Hämoglobin (CO-Hb) im Blute wurde die von Maehly beschriebene spektrophotometrische Methode verwendet (1962). Dieser Methode liegt folgender Gedanke zugrunde: Es werden Messungen der gleichen Blutlösung vor und nach Reduktion mit  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  durchgeführt, woraus der relative Anteil der reduzierbaren Hb-Derivate am Gesamt-Hb bestimmt werden kann. Dabei wird die Einhaltung bestimmter, festgelegter Wellenlängen vermieden, außer bei einer Messung bei  $620\text{ m}\mu$ , wo das Spektrum einen flachen Kurvenverlauf und niedrige Extinktionswerte aufweist. Mit andern Worten: man geht von der Annahme aus, daß nur reduzierbares Oxy-Hb und nicht-reduzierbares CO-Hb im Blute anwesend sind (die Anwesenheit von Met-Hb oder anderen, nicht-reduzierbaren Hb-Derivaten wird vernachlässigt). Im weiteren wurde die Methode von Maehly zum Teil in Anlehnung an die von Brandenberger (1961) im Gerichtlich-medizinischen Institut der Universität Zürich erhaltenen Resultate modifiziert.

#### a) Messung

3 Tropfen Kapillarblut aus der Fingerkuppe werden direkt in einem 4ml Fläschchen aufgefangen, das eine Hämolyseflösung, bestehend aus aqua dest. und 3 Tropfen 0,5 N Ammoniumhydroxyd, enthält. Die Fläschchen sind bis an den Rand gefüllt, um eine nachträgliche Beeinflussung durch den Luftsauerstoff zu vermeiden, und mit einem Plastikdeckel verschlossen. Diese Lösung wird unmittelbar vor der spektrophotometrischen Bestimmung in einem Meßzylinder mit 0,5% Boraxlösung auf 15ml verdünnt. 2 trockene Cuvetten (1 cm Lichtweg) werden mit der Blutlösung gefüllt, eine dritte mit dem Puffer. Die anschließenden Messungen werden mit einem Beckmann «DB» Spectralphotometer mit lin/log-Schreiber «Varicord» (Photovolt) durchgeführt.

1. Bestimmung: (Blutlösung/Puffer) Die Lage des Absorptionsminimums im Bereich von 553 bis 560  $\text{m}\mu$  wird gesucht und die Absorption beim Minimum ( $A^{\circ}_{\text{min}}$ ) gemessen. Dann wird die Absorption bei 620  $\text{m}\mu$  bestimmt ( $A^{\circ}_{620}$ ). Die Differenz  $A^{\circ}_{\text{min}} - A^{\circ}_{620}$  wird im folgenden  $A^{\circ}$  genannt.

2. Bestimmung (Blutlösung/reduzierte Blutlösung): Eine der beiden Blutlösungen wird durch Zusatz einer Spatelspitze festen  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  in die Cuvette reduziert. Die Reduktion erfolgt nach dreimaligem Umschütteln der mit einem Plastikdeckel versehenen Cuvette praktisch augenblicklich vollständig. Nun wird das Differenzspektrum aufgenommen und der Unterschied zwischen Minimum und Maximum gemessen, deren Wellenlängen bei ungefähr 557 und 575  $\text{m}\mu$  liegen.

Es empfiehlt sich vorgängig, die Nulllinie durch das Differenzspektrum der

beiden, mit nicht reduzierter Blutlösung gefüllten Cuvetten aufzunehmen, um etwaige Differenzen im Apparat oder in den Cuvetten ausgleichen zu können.

Der absolute Absorptionswert der beiden Messungen wird addiert und  $\Delta A$  genannt.

b) Berechnung

Das Verhältnis der beiden Differenzablesungen gibt den Faktor f, der eine Funktion des CO-Hb-Gehaltes ist:

$$f = \frac{A^\circ}{\Delta A}$$

Zur Ermittlung der Beziehung von f zum prozentualen Gehalt an CO-Hb wird eine Lösung von normalem Blut teils mit O<sub>2</sub> teils mit CO (Leuchtgas) gesättigt und bei festgelegten Bedingungen (Lichtquelle, Spaltbreite, Detektor, Empfindlichkeit) die oben angegebenen Messungen durchgeführt. Daraus erhält man die Werte a, b und c, die wie folgt definiert werden:

Blutlösung	x = % CO-Hb	A° = A · min - A° <sub>620</sub>	A
HbO <sub>2</sub> . . . . .	0	a	b
HbCO . . . . .	100	c	0

Für x % CO-Hb wird A° zu  $\frac{c-a}{100} (x + a)$

und  $\Delta A$  zu  $\frac{b}{100} (100-x)$

Folglich gilt:

$$f = \frac{A^\circ}{\Delta A} = \frac{\frac{(c-a)}{100} (x + a)}{\frac{b}{100} (100-x)}$$

Durch Isolierung von x erhält man:

$$x = \frac{f - \frac{a}{b}}{f + \frac{c-a}{b}} \cdot 100$$

$\frac{a}{b}$  stellt den f-Wert der mit O<sub>2</sub> gesättigten Blutlösung dar und wird im folgenden K<sub>1</sub> genannt.

$\frac{c-a}{b}$  enthält den A°-Wert einer mit CO gesättigten Blutlösung und wird im folgenden K<sub>2</sub> genannt.

Durch Einsetzen von  $K_1$  und  $K_2$  erhält man schließlich:

$$\text{CO-Hb (\%)} = \frac{f - K_1}{f + K_2}$$

Solange man unter identischen experimentellen Bedingungen arbeitet (gleicher Apparat, gleicher Spalt, gleiche Lichtquelle, gleicher Filter), genügt es, die Konstanten  $K_1$  und  $K_2$  an einer einzigen Blutlösung zu bestimmen.

Die Funktion  $\text{CO-Hb (\%)} = \text{Funktion (f)}$  kann natürlich gemäß obiger Gleichung durch eine graphische Kurve dargestellt werden.

c) Genauigkeit der Methode und der Meßwerte

Der Einfluß der Verdünnung wirkt sich nach Maehly (1962) erst in CO-Hb-Konzentrationen von über 30% störend aus. Da für die vorliegenden Messungen kaum Werte von über 10% CO-Hb zu erwarten sind, kann diese Fehlerquelle vernachlässigt werden.

Die Unsicherheiten in der Bestimmung der Konstanten sowie die Ungenauigkeiten des Apparates, der Ablesung und der Längenmessung bedingen einen Fehler, den wir in Anlehnung an die Messungen von Brandenberger (1961) als  $\approx 0.8\%$  CO-Hb annehmen.

C. Überprüfung der Resorption von CO

In einem Vorversuch wurde untersucht, ob und in welchem Maße reines Kohlenoxyd in der Mundhöhle bzw. in den tiefen Luftwegen resorbiert wird. Zu diesem Zwecke wurden bei einer Versuchsperson, die etwa 50ml reines CO 5 Sekunden lang in der Mundhöhle bzw. in den tiefen Luftwegen gehalten hatte, CO-Hb-Bestimmungen durchgeführt. Der Versuch wurde zweimal an verschiedenen Tagen durchgeführt und zeigte folgende Ergebnisse:

	Zeit	CO-Hb %
1. Versuch:		
Vorkontrolle . . . . .	14.43	0.6
56ml CO während 5 Sekunden im Mund gehalten (Nase verschlossen)	15.00	
Blutentnahme und Bestimmung ..	15.05	0.7
Zwischenkontrolle . . . . .	15.30	0.2
48ml CO während 5 Sekunden in den tiefen Luftwegen gehalten . . .	15.36	
Blutentnahme und Bestimmung ..	15.41	5.0
2. Versuch:		
Vorkontrolle . . . . .	17.00	0.0
55ml CO während 5 Sekunden im Mund gehalten . . . . .	17.07	
Blutentnahme und Bestimmung ..	17.12	-0.1
50ml CO während 5 Sekunden in den tiefen Luftwegen gehalten . . .	17.19	
Blutentnahme und Bestimmung ..	17.24	3.3

Beide Versuche ergaben nach tiefer Inhalation von CO einen deutlichen Anstieg des CO-Hb, der weit außerhalb der Fehlergrenze von  $\pm 0,8\%$  CO-Hb liegt, wo hingegen das CO aus dem Mund bei keinem der Versuche nennenswert resorbiert wurde.

#### D. Einzelbestimmungen von CO-Hb-Werten

Es wurden an 13 verschiedenen Versuchspersonen 26 Einzelbestimmungen von CO-Hb-Werten vorgenommen. Bei folgenden 3 Kategorien wurde die Schwankungsbreite der CO-Hb-Werte ermittelt:

einige Std. vor Best. geraucht	subjektiv inhalierend	Anz. der Best.	Az der Personen	CO-Hb (%)
nein		5	4	-0,7 bis 1,3
ja	nein	7	3	-0,6 bis 0,6
ja	ja	14	10	2,4 bis 7,7

Bei der subjektiv inhalierenden Kategorie betrug der arithmetrische Durchschnitt 5,0% CO-Hb.

Bei 10 Rauchern (8 subjektiv inhalierend, 2 nicht inhalierend) wurde in der 2. Tageshälfte eine CO-Hb-Bestimmung vorgenommen. Die Versuchspersonen wurden möglichst über die geplante Untersuchung nicht informiert, um eine Änderung ihrer Rauchgewohnheiten zu vermeiden. Bei allen wurde eine eingehendere «Raucheranamnese» erhoben; die einzelnen Punkte, nach denen gefragt wurde, sowie die CO-Hb-Werte sind in Tab. 2 zusammengestellt. Andere exogene CO-Quellen, wie etwa der längere Aufenthalt im Stoßverkehr, wurden anamnestisch eliminiert. Mit 2 Ausnahmen erfolgten alle Bestimmungen

Tabelle 2 Raucheranamnese und CO-Hb-Werte von 10 Versuchspersonen (Vgl. Fig. 1a, 1b)

Fall Nr.	Geb. jahr	Geschlecht	raucht seit (Jahre)	Zig. marke	Anz./Tag	Anz. in letzten 3 Std. <sup>1</sup>	subj. inh. <sup>2</sup>	Zeit (Best.) <sup>3</sup>	CO-Hb (%)
1	1938	m.	7	Stella Filter	30	4-5	+	15.10	6,5
2	1939	m.	2	Gauloise bleu	5-10	6	-	16.20	0,4
3	1929	m.	16	Gauloise gelb	12	3	+	15.15	4,8
4	1933	m.	10	Marlboro	20	7-8	+	17.30	5,8
5	1937	m.	6	LM	30	5-6	+	15.20	4,6
6	1941	f.	4	Marlboro	20	6	+	19.00	6,5
7	1935	m.	10	Blue Ribbon	20	3-4	+	18.00	2,9
8	1925	f.	25	Balto	10	4	+	23.50	2,4
9	1902	f.	40	Hygis	20	10	-	23.00	0,6
10	1935	m.	13	Pall Mall	30	6	+	16.30	6,0

<sup>1</sup> Anzahl der in 3 Stunden vor der Blutentnahme gerauchten Zigaretten.

<sup>2</sup> subjektiv inhalierend.

<sup>3</sup> Zeit der Blutentnahme.

Fig. 1a CO-Hb-Werte in Abhängigkeit von der durchschnittlichen Anzahl Zigaretten pro Tag (Vgl. Tab. 2)

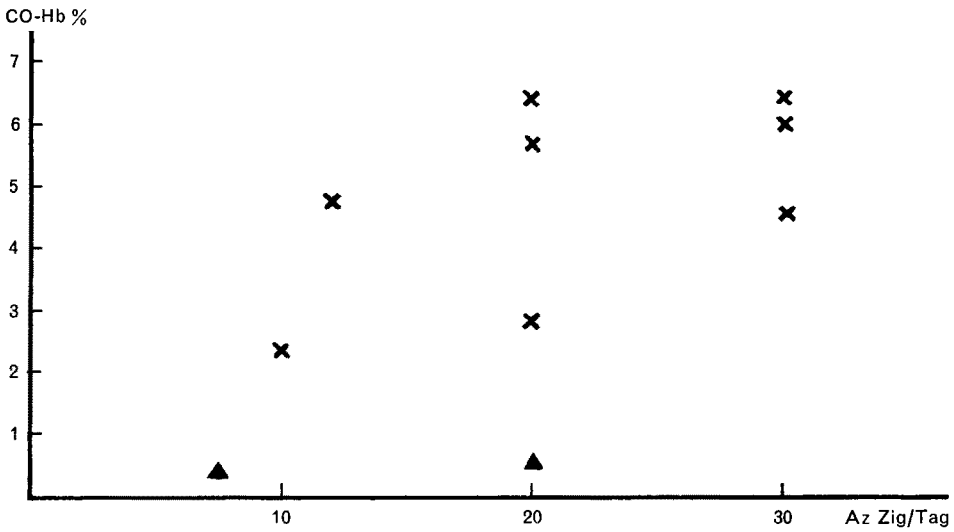
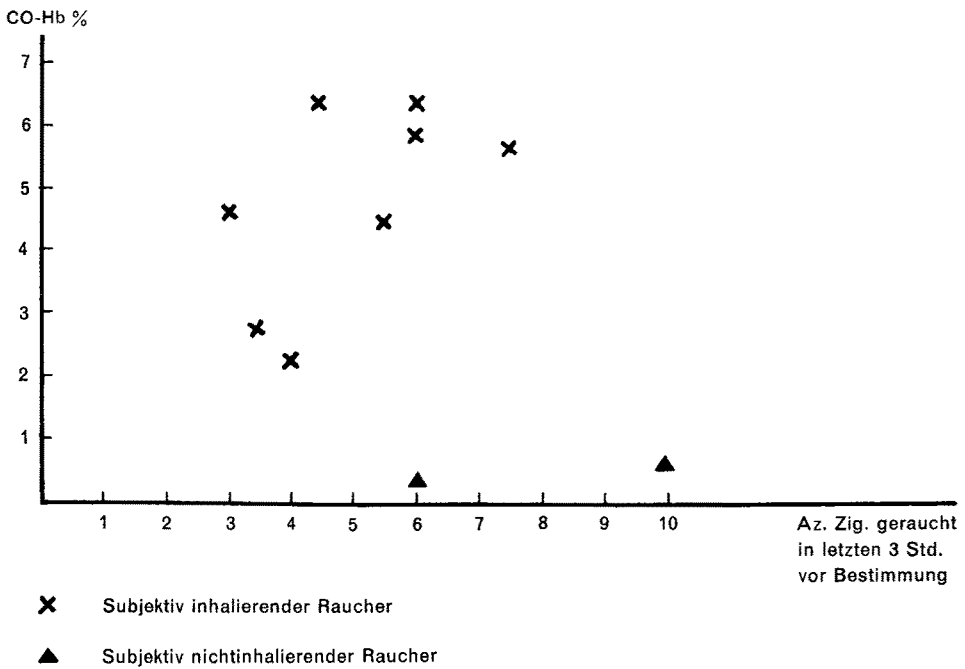


Fig. 1b CO-Hb-Werte in Abhängigkeit von der in den letzten 3 Std. vor der Bestimmung gerauchten Anzahl Zigaretten (Vgl. Tab. 2)



zwischen 15.00 und 19.00 Uhr, so daß eventuell am Morgen gerauchte Zigaretten, die den CO-Hb-Spiegel beeinflussen könnten, bei allen Versuchspersonen als gleicher Bruchteil der pro Tag gerauchten Zigarettenanzahl betrachtet werden können.

In Fig. 1a und 1b werden die CO-Hb Werte als Funktion der pro Tag bzw. der in den letzten 3 Stunden gerauchten Zigaretten dargestellt. Die niedrigen Werte der beiden subjektiv nicht inhalierenden Raucher sind vor allem auffällig, obwohl beide in den letzten 3 Stunden viel geraucht hatten. Dabei sind auch die bei pro Tag gleich viel rauchenden Personen auftretenden Unterschiede interessant (vgl. Nr. 1 und 5; Tab. 2), die auf die individuellen Rauchgewohnheiten (evtl. verschieden tiefe Inhalation) zurückgeführt werden müssen.

### E. Tagesprofile

Bei 3 subjektiv inhalierenden und 2 subjektiv nicht inhalierenden Zigarettenrauchern sowie bei einem Nichtraucher und 2 Pfeifenrauchern wurden sogenannte Tagesprofile aufgenommen, das heißt, während eines Versuchstages wurden in Abständen von etwa 3 Stunden insgesamt 5 bis 7 CO-Hb-Bestimmungen durchgeführt, wobei die Versuchsperson den Zeitpunkt jeder gerauchten Zigarette bzw. Pfeife notierte. Die letzte Messung wurde möglichst am Morgen nach dem Versuchstag vorgenommen, um den über Nacht erfolgten Abfall des CO-Hb-Spiegels verfolgen zu können. Das Ergebnis dieser Versuche ist in Fig. 2 bis 4 dargestellt. Tabelle 3 gibt einige Angaben über die Versuchspersonen, ihre Rauchgewohnheiten sowie einige aus den Kurven errechnete Werte an.

Tabelle 3 Angaben für die Tagesprofile (Fig. 2-4)

Fig. Nr.	Kurve Nr.	Geburtsjahr Geschlecht	Zig. (Z) Pfeife	Marke	subj. inh. <sup>1</sup>	d %CO <sub>2</sub>	Z <sup>3</sup>	h <sup>4</sup>	$\frac{d}{Z/h}$ <sup>5</sup>
2	1	1900 m.	Z	Philipp Morris	+	6.9	13	13	6.9
2	2	1908 f.	Z	Player's Six	+	5.6	23	14	3.4
2	3	1939 m.	Z	Marlboro	-	3.7	12.5	12.5	3.7
3	1	1934 m.	Z	Stuyvesant Filter	-	2.1	9	10	2.3
3	2	1939 m.	Z	Gauloise bleu	-	1.7	8	13.5	2.9
3	3	1939 m.	-			0.7			
4	1	1901 m.	P	Amsterdamer	-	4.6			
4	2	1939 m.	P	Black and White	-	1.0			

<sup>1</sup> subjektiv inhalierend.

<sup>2</sup> d bezeichnet den arithmetischen Durchschnitt der durch das Rauchen beeinflussten Werte. Als vom Rauchen beeinflusst gilt ein Wert, wenn innerhalb der letzten 7 Stunden vor der Messung geraucht wurde.

<sup>3</sup> Z gibt die Anzahl Zigaretten an, welche die unter <sup>2</sup> genannten Werte beeinflussten.

<sup>4</sup> h gibt die Zeit in Stunden zwischen der ersten und letzten Zigarette Z an.

<sup>5</sup> Der Quotient Z/h gibt die pro Stunde gerauchte Anzahl Zigaretten an. Um den Durchschnittswert d möglichst nicht als Funktion der gerauchten Anzahl Z darzustellen (sondern als Funktion anderer individueller Rauchgewohnheiten, wie zum Beispiel der Inhalation), wurde der Quotient <sup>5</sup> gebildet und somit d in bezug auf die Anzahl Zigaretten und die Rauchzeit standardisiert.

Fig. 2 Tagesprofile von subjektiv inhalierenden Zigarettenrauchern

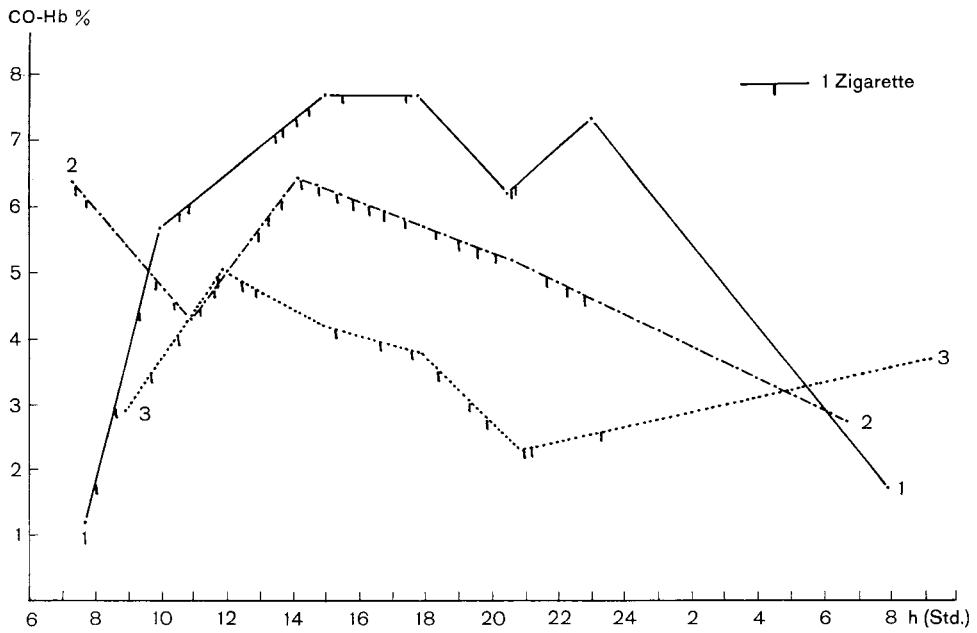


Fig. 3 Tagesprofile von subjektiv nicht inhalierenden Zigarettenrauchern (Kurve 1, 2) und einen Nichtraucher (Kurve 3)

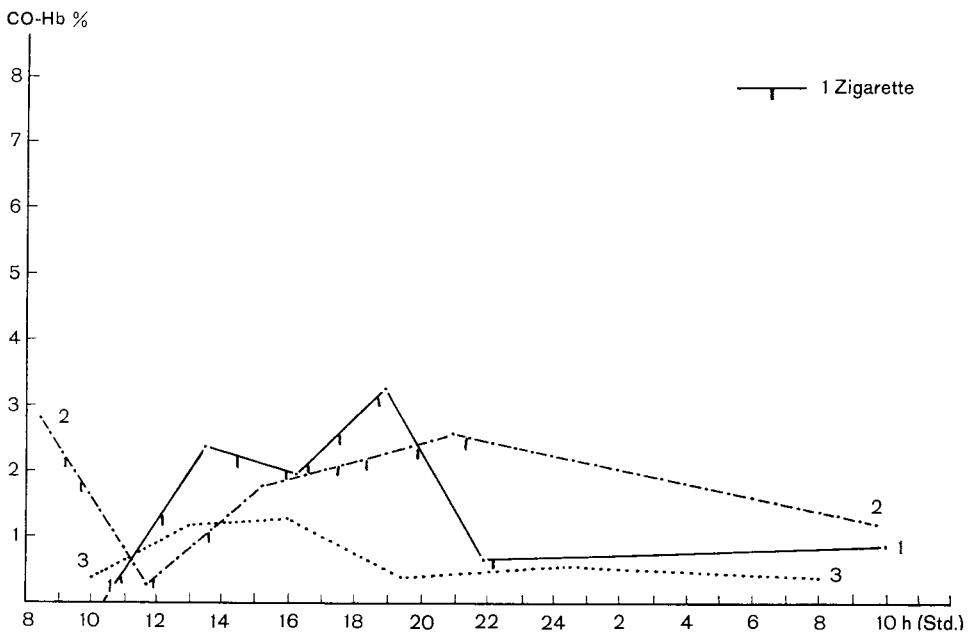
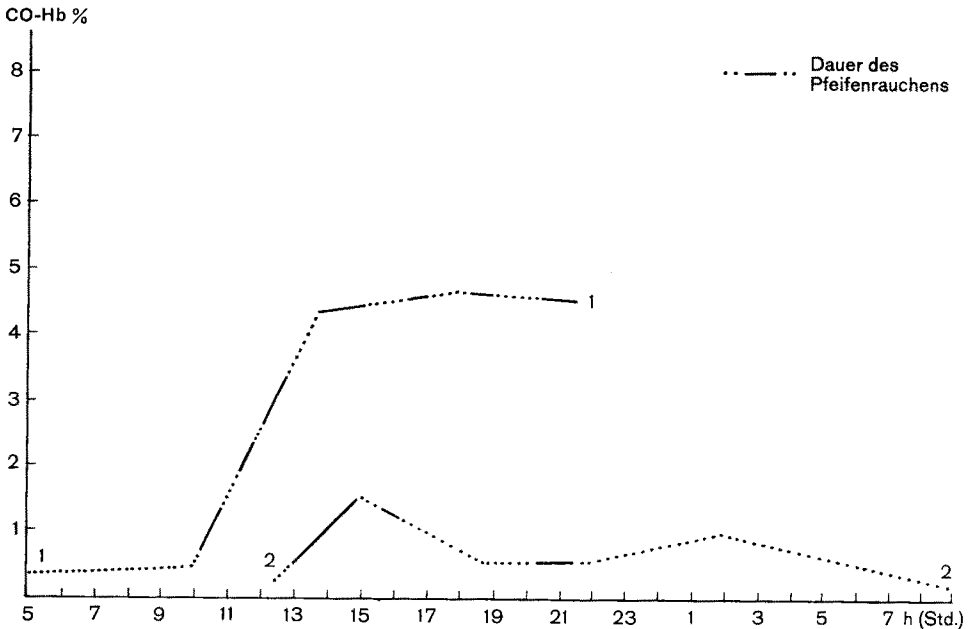


Fig. 4 Tagesprofile von 2 Pfeifenrauchern



Schon bei oberflächlicher Betrachtung der Kurven fällt der Unterschied zwischen subjektiv inhalierenden (Fig. 2, Kurve 1 bis 3) und nicht inhalierenden (Fig. 3, Kurve 1 und 2) Zigarettenrauchern auf, die sich jedoch beide deutlich von der flachen Kurve des Nichtrauchers (Fig. 3, Kurve 3) unterscheiden. Aber auch bei den Kurven der subjektiv inhalierenden Raucher zeigen sich deutliche Unterschiede: auf Fig. 2 steigt die Kurve 1 steil an, und die Wirkung der einzelnen Zigaretten ist klar ersichtlich. Im Gegensatz dazu liegen die Werte der auf Fig. 2, Kurve 2, dargestellten Versuchsperson tiefer, obwohl sie in der Zeiteinheit fast die doppelte Anzahl Zigaretten geraucht hatte. Dies bringt auch der in Tab. 3 angegebene standardisierte Durchschnitt zum Ausdruck. Überdies verhalten sich die Werte auf Fig. 2, Kurve 2, keineswegs proportional zur gerauchten Anzahl Zigaretten. Dies könnte durch eine starke Variation der Rauchgewohnheit, insbesondere der Inhalation, erklärt werden, durch welche die Versuchsperson ihrem augenblicklichen Nikotinbedarf entsprechend die Zigarette verschieden stark «ausschöpft». Alle Werte bewegen sich mit merkwürdig geringer Abweichung um den Durchschnittswert von 5,6% CO-Hb. Aber auch bei der Kurve 1, Fig. 2, schwanken die Werte bloß zwischen 5,7 und 7,7% CO-Hb; hier erfolgt jedoch die Regulation scheinbar nicht durch die Variation der Inhalationstiefe, sondern durch die Wahl des Zeitpunktes, an welchem eine Zigarette angezündet wird. Stärkeren Schwankungen unterliegt die Kurve 3, Fig. 2. Obwohl der Raucher auf Fig. 3, Kurve 1, keine Inhalation angibt, ist doch die Wirkung der gerauchten Zigaretten klar ersichtlich. Damit

wird die Unverläßlichkeit der subjektiven Angaben deutlich vor Augen geführt. Die Werte Fig. 3, Kurve 2, zeigen ebenfalls einen meßbaren Anstieg (obwohl der Ausgangswert nicht auf Zigaretten zurückgeführt werden kann).

Die Werte des Nichtraucher (Fig. 3, Kurve 3) bewegen sich alle zwischen 0,4 und 1,3, zeigen also keine signifikanten Schwankungen und einen für den Stadtmenschen normalen niedrigen CO-Hb-Spiegel (0 bis 2%).

Auch bei dem in Fig. 4, Kurve 2, dargestellten sporadischen Pfeifenraucher ist kein signifikanter Anstieg festzustellen, dafür um so deutlicher beim langjährigen Pfeifenraucher Fig. 4, Kurve 1, der ebenfalls sehr konstant sein Niveau von 4,6% CO-Hb beibehält.

## 9. Diskussion

Die in Abschnitt 5 angeführten Absorptionsversuche mit reinem CO bestätigen die in der Physiologie geläufige These, daß ein unter normalen Druckverhältnissen erfolgreicher Kontakt von CO mit den Mund- und Rachenschleimhäuten während einiger Sekunden nicht genügt, um den CO-Hb-Spiegel des Blutes in erheblichem Maße zu beeinflussen, wohingegen das CO aus den tiefen Luftwegen rasch ins Blut übertritt. Diese Tatsache bildet die Grundlage für eine Graduierung der Inhalation durch die quantitative CO-Hb-Bestimmung, und damit für die weiteren experimentellen Untersuchungen.

Die in Abschnitt 8D durchgeführten Einzelbestimmungen ergaben für subjektiv inhalierende Raucher Werte, die in der Größenordnung mit den in der Literatur angegebenen Werten übereinstimmen. Raucher, die keine Inhalation angaben, wie auch Versuchspersonen, die nicht geraucht hatten, zeigen für den Stadtmenschen normale CO-Hb-Werte (unter 2%). Von den 10 Rauchern, bei welchen eine Raucheranamnese erhoben wurde, zeigten jene, die keine Inhalation angaben, die niedrigsten CO-Hb-Werte. Bei den subjektiv inhalierenden Rauchern können die Werte nicht direkt durch die Anzahl der vorgängig gerauchten Zigaretten erklärt werden und weisen somit auf Faktoren hin, die durch die individuelle Rauchgewohnheit bestimmt werden. Die Annahme liegt nahe, daß die unbewußte Regulation der Inhalationstiefe dabei eine sehr wichtige Rolle spielt.

Die Tagesprofile (8E) stellen die während eines Tages mehrmals bestimmten CO-Hb-Werte als zeitliche Funktion der konsumierten Rauchware (Zigarette, Pfeife) dar und zeigen als Vergleich die Kurve eines Nichtrauchers. Die absoluten Werte einer Kurve, bzw. der Durchschnittswert, sind beim subjektiv inhalierenden Zigarettenraucher höher als beim subjektiv nicht inhalierenden Raucher, und bei diesem wiederum höher als beim Nichtraucher. Der auf eine Zigarette pro Zeiteinheit bezogene Zuwachs an CO-Hb zeigt bei den einzelnen Rauchern unterschiedliche Werte; diese Werte wiederum weisen bei den verschiedenen Rauchern unterschiedliche Schwankungsbreiten auf. Einzelne

Raucher scheinen die Menge des inhalierten Rauches und/oder die Inhalationstiefe zu variieren.

Der langjährige Pfeifenraucher zeigt im Gegensatz zum sporadischen Pfeifenraucher deutlich erhöhte CO-Hb-Werte.

*In den vorgenommenen Bestimmungen zeigen die CO-Hb Werte eine Abhängigkeit sowohl von der Anzahl der Zigaretten pro Zeiteinheit als auch von der subjektiven Angabe über Inhalation oder Nichtinhalation.* Dies weist darauf hin, daß der CO-Hb Spiegel durch die individuell variierende Inhalationstiefe mitbestimmt wird. Es sollte demnach möglich sein, die übrigen Faktoren durch anamnestiche Erhebungen in ihrer Größe festzulegen und den CO-Hb-Wert als Funktion der Inhalationstiefe darzustellen. Die in Tab. 3 standardisierten Werte streben dieses Ziel an. Es bestünde somit die Möglichkeit, den bisher ausschließlich auf subjektiven Angaben beruhenden Faktor «Inhalationstiefe» zu objektivieren und die Exposition des einzelnen Rauchers quantitativ zu erfassen. Um über ein genügend großes, statistisch interpretierbares Zahlenmaterial zu verfügen, wären größere CO-Hb-Reihenuntersuchungen notwendig. Dabei wäre es wichtig, durch wiederholte Aufnahme von Tagesprofilen an derselben Versuchsperson die Schwankungsbreite bzw. die Konstanz der individuellen Rauchgewohnheiten festzustellen und zu bestimmen, inwieweit ein einzelnes Tagesprofil oder sogar eine, zu einer bestimmten Tageszeit vorgenommene Einzelbestimmung geeignet wäre, einen für das Individuum repräsentativen Wert abzugeben. Im Gegensatz zu den Tagesprofilen muß bei den Einzelbestimmungen die Versuchsperson nicht informiert werden, wodurch eine Veränderung der Rauchgewohnheiten durch den Versuch vermieden werden kann. Fehlende Angaben müssen bei Einzelbestimmungen anamnestiche ermittelt werden. Die in Abschnitt 8D vorgeschlagene Raucheranamnese könnte als Grundlage für größere statistische Erhebungen dienen. Dabei wäre es möglich, den Einfluß gewisser Faktoren, wie Art des Zigarettentabaks, Filter usw., auf die Inhalationstiefe zu untersuchen. Auch die schon an anderer Stelle (Borbély, 1962) erwähnte These, daß basischer Rauch (Zigarre, Pfeife) wegen der stärkeren Reizwirkung weniger tief inhaliert werde, könnte statistisch überprüft werden. Selbstverständlich darf zur quantitativen Beurteilung der CO-Hb-Werte nicht nur der durch das Rauchen erfolgte Zuwachs berücksichtigt werden, sondern ebenfalls die pro Zeiteinheit erfolgte Elimination des CO-Hb. Hierzu müßte man wissen, ob das CO-Hb auch in den vorliegenden kleinen Konzentrationen eine konstante Halbwertszeit besitzt, oder ob diese durch exogene Faktoren beeinflußt wird. Um dies zu untersuchen, wären feinere Meßmethoden als die in dieser Arbeit verwendeten notwendig.

Die schon erwähnten amerikanischen Statistiken («Smoking and Health», 1964) ergaben, daß der subjektiv nicht inhalierende Zigarettenraucher, der mehr als 40 pro Tag raucht, eine gleich hohe Mortalität aufweist wie der subjektiv inhalierende Zigarettenraucher, der bloß 1 bis 9 Zigaretten pro Tag

raucht. Die Inhalation ist somit einer der Angriffspunkte, an welchem die Prophylaxe ansetzen könnte: Wenn ein stark inhalierender Zigarettenraucher seine Inhalationstiefe, zum Beispiel durch die Wahl einer anderen Zigarettenmarke, herabsetzen könnte, so würde er damit erheblich seine Gesundheitsgefährdung verringern. Die objektive Bestimmung der Inhalationstiefe besitzt also eine diagnostische Bedeutung und unterstützt zugleich die «Therapie», indem der Raucher die Änderung seiner Rauchgewohnheit fortlaufend kontrolliert. Die hier dargelegte Methode gestattet eine objektive Erfassung der Inhalationstiefe. Die an einigen Tropfen Kapillarblut vorgenommene CO-Hb-Bestimmung bedeutet für den Exploranden keinen größeren Eingriff, und die spektrophotometrische Bestimmung des CO-Hb erfordert nicht mehr als 20 Minuten. Der weitere Ausbau der hier dargelegten Methode und ihre routinemäßige Anwendung würden es gestatten, die individuelle Gefährdung des Zigarettenrauchers quantitativ zu erfassen und zu reduzieren.

#### Bibliographie

- Armstrong H. E.*: Carbonic oxyde in tobacco smoke, *Brit. M. J.* 1, 992–993 (1922).
- Artho A. J., Grob K.*: Nikotinabsorption aus dem Zigarettenrauch, Manuskript des Vortrags, gehalten an der «17th Tobacco Chemist's Research Conference», Montreal, September 1963.
- Baumberger J. P.*: The carbon monoxide content of tobacco smoke and its absorption in inhalation, *J. Pharm. Exp. Ther.* 21, 23–34 (1923).
- Belli R., Guiliani V.*: Ricerche sull'ossicarbonismo, ossicarbonemia da fumo di tabacco e diagnosi di ossicarbonismo cronico, *Fol. med. Napoli* 38, 351–358 (1955), Cit. (2) p. 108.
- Bergler E.*: Cigarette neurotics, *Dis. Nerv. Syst.* 19, 305–306 (1958).
- Borbély F.*: Über die Toxikologie des Tabakgenusses, *Zschr. f. Präv. med.* 7/2, 124 (1962).
- Brandenberger H., Jablonskay L.*: Kohlenmonoxyd-Hämoglobin-Bestimmungen im Blute von Zürcher Verkehrspolizisten im September 1961, Manuskript, Gerichtl. med. Institut der Universität Zürich.
- Castellino N.*: Modifiche della carbossiemia in seguito alla inalazione del fumo di tabacco, *Fol. med. Napoli* 38, 1014–1024 (1955), Cit. *ibid.*
- Clemo G. R.*: Symposium on atmospheric pollution, some aspects of the chemistry of cigarette smoke and its possible implications, *R. Soc. Health, J. Lond.* 79, 74–80 (1959).
- Chojnowski J. R. and Dorabalska A.*: Zagadnienie rakotworczosci dymu tytoniowego w oparciu o badania promieniotworczosci, *Polski tygod. lek.* 12, 1181–1184 (1957), Cit. (2) p. 410.
- Cornfield J., Haenszel W., Hammond E. D., Lilienfeld A. M., Shimkin M. B. and Wynder E. L.*: Smoking and lung cancer, recent evidence and a discussion of some questions, *J. Nat. Cancer Inst.* 22, 173–203 (1959), Cit. (2) p. 745.
- Doll R., Hill A. B.*: Study of the aetiology of carcinoma of the lung, *Brit. Med. J.* 2, 1071–86 (1952).
- Dorn H. F.*: The mortality of smokers and nonsmokers, *Proc. Soc. Stat. Sec. Amer. Stat. Assn.* 34–71, 1958.
- Farber S. M., Wilson R. H. L.*: The air we breath. A study of man and his environments, Springfield, Charles C. Thomas Pub. 1961, pp. 120.
- Feiks F. K.*: Über die Anamnese des Bronchuskarzinomkranken, *Krebsarzt, Wien* 12, 208–219, 1957 Cit. (2), p. 754.
- Fisher R. A.*: Lung cancer and cigarettes? *Nature, Lond.* 182, 108 (1958).
- Fisher R. A.*: Cancer and smoking, *Nature, Lond.* 182–596 (1958).
- Goodman G.*: Lung cancer and smoking, *Lancet, Lond.* 2, 144 (1955).
- Greenberg L. A., Lester D. and Haggard H. W.*: *J. Pharmacol. exp. Therap.* 104, 162 (1952).
- Gsell O.*: Klinische Studien zur Ätiologie des Bronchialkarzinoms, *Deut. med. Wschr.* 81, 496–501, 553–554 (1956).

- Hammond E.C., Garfinkel L.*: Smoking habits of men and women, *J. Nat. Cancer Inst.* 27, 419–42 (1961).
- Heath C.W.*: Differences between smokers and nonsmokers, *A.M.A. Arch. Int. M.* 101, 377–388 (1958), Cit. (2) p. 529.
- Herdan G.*: The increase in the mortality due to cancer of the lung in the light of the distribution of the disease among the different social classes and occupations, *Brit. Journal of Cancer* 12, 492–506 (1958), Cit. (2), p. 757.
- Hsi-Pu S., Li-Ming*: Carbon monoxide content of the blood after smoking, *J. Oriental Med.* 32, 1135–1139, 1940, Cit. *ibid.*
- Hueper W.C.*: Air pollution and cancer of the lung, *Rhode Island M. J.* 36, 24–30, 34, 36, 52 (1953), Cit. (2), p. 745.
- Hueper W.C.*: A question into the environmental causes of cancer of the lung. *Pub. Health Monogr. Nr. 36* (1955), pp. 54, Cit. *ibid.*
- Larson P.S., Haag H.B., Silvette H.*: Tobacco, Experimental and Clinical Studies, Baltimore. The Williams & Wilkins Company (1961).
- Le Bon G.*: Recherches expérimentales sur l'influence de l'oxyde de carbone contenu dans la fumée du tabac, *Bull. Soc. Méd. Prat.*, pp. 82–89 (1880), Cit. (2), p. 479.
- Licknit F.*: Neuere Erkenntnisse auf dem Gebiete der Beziehungen zwischen Raucherbronchitis und Bronchialkrebs, *Verh. Deut. Ges. inn. Med.* 62, 121–125 (1956), Cit. (2), p. 772.
- McArthur C., Waldron E. and Dickinson J.*: The physiology of smoking, *J. Abnorm. Psychol.* 56, 267–275 (1958).
- Maehly A.C.*: Analyse von Kohlenoxydvergiftungen, *Dtsch. Zschr. f. ger. Med.* 52, 369–382 (1962).
- Marcelet H.*: Sur le dosage de l'oxyde de carbone en particulier dans la fumée de tabac, Thèse Montpellier (1907), p. 32, Cit. *ibid.*
- Martt J.M.*: Pulmonary diffusing capacity in cigarette smokers, *JAMA* 179/8, 189 (1962).
- Miller L.M., Monahan J.*: Reader's Digest, Nov. 1959, p. 37–45.
- Mitchell R.I.*: Controlled Measurement of Smoke-Particle Retention in Respiratory Tract, *JAMA* 180/4, 179 (1962).
- Mulvany D.K.*: Lung cancer and smoking, *Lancet, Lond.* 2, 205–206 (1953).
- Mumpower R.C., Lewis J.S. and Touey G.P.*: Determination of carbon monoxide in cigarette smoke by gas chromatography, *Tobacco Science* VI, 140–143 (1962).
- Permezziani L., Gilardi F.*: Rilievi sulla ossicarbonemia fisiologica, *Med. lavoro* 43, 179–183 (1952), Cit. (2), p. 108.
- Rankower J., Fatal B.*: Study of Narghile Smoking in Relation to Cancer of the Lung, *JAMA* 182, 227 (1962).
- Richardson B.W.*: For and Against Tobacco, London, John Churchill & Sons (1865), p. 75.
- Roffo E.A. jr.*: El oxido de carbono en la sangre de los fumados, *Bol. inst. med. exp. estud. cancer, Buenos Aires* 14, 689–709 (1938), *Abstr. in ibid.* 17, 282 (1942), Cit. (2), p. 108.
- Ruel M.H.*: Examen systématique de 132 ouvriers d'usines à gaz avec dosage du CO sanguin, *Arch. malprofes., Paris* 15, 234–235 (1954).
- Ruhl A. and Lin P.*: Zur Frage der Kohlenoxydintoxikation bei starken Rauchern, *Deut. med. Wschr.* 62, 493–497 (1936).
- Saruta N.*: Über die quantitative Bestimmung der Kohlenoxydmenge im Tabakrauche, *Fukuoka, Acta Med.* 30, 117–118 (1937).
- Satterlee H.S.*: The problem of arsenic in American cigarette tobacco, *N. England J.M.* 254, 1149–1154 (1956).
- Seltzer C.C.*: *JAMA* 183, 639–645 (1963).
- Smoking and Health*: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. U.S. Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service Publication Nr. 1103 (1964).
- Schmidt O.*: Der gasanalytische Nachweis von Kohlenoxyd im Blut, insbesondere bei Rauchern, *Klin. Wschr.* 18, 938 (1939).
- Schmidt O.*: Der Kohlenoxydgehalt des Blutes bei Rauchern, *Reichs-Gesundhbl.* 15, 53–58 (1940), *Abstr. in Bull. Hg.* 18, 312–313 (1943).
- Schrenk H.H.*: Results of laboratory tests, determination of concentration of carbon monoxide in blood, *US-Pub. Health Bull.* 278, 36–49 (1942).
- Toth J.*: Beitrag zur Kohlenoxydbestimmung im Tabakrauche, *Chem. Ztg.* 31, 98–99 (1907), Cit. (2), p. 107.
- Valic F., Duric D.*: Concentration of carbon monoxide in the blood of smokers and non-smokers, *Jugoslavian Arh. hig. rada* 5, 49–56 (1954), Cit. (2), p. 108.
- Van Proosdy C.*: Smoking, its influence on the individual and its role in Social Medicine, Amsterdam, Elsevier Publishing Company (1960), p. 201–210.

Waltz P., Häusermann M.: Das individuelle Rauchverhalten als wesentlicher Parameter des Rauchvorganges, *Zschr. f. Präy. med.* 8/2, 99 (1963).

Wynder E. L. and Wright G.: A study of tobacco carcinogenesis, I. The primary fractions, *Cancer Phila.* 10, 255–271 (1957).

Wynder E. L. and Mann J. A.: A study of tobacco carcinogenesis, III. Filtered cigarettes, *Cancer Phila.* 10, 1201–1205 (1957).

Cit. (2) siehe Larson P. S., Haag H. B., Silvette H. (1961)

Adresse des Autors: Dr. med. A. Borbély, Pharmakologisches Institut der Universität Zürich, Gloriastraße 32, 8006 Zürich.