

Effekte des Tabakkonsums auf die Allgemeingesundheit: relevante Kenntnisse für die Zahnmedizin (I)

Teil 1: Pulmonale Erkrankungen und weitere maligne Erkrankungen

Schlüsselwörter: Rauchen, Tabakkonsum, COPD, Lungenkrebs, Tabakentwöhnung

MATTHIAS KRÜLL¹
MICHAEL M. BORNSTEIN²
ULRICH P. SAXER³
CLEMENS WALTER⁴
CHRISTOPH A. RAMSEIER⁵

¹ Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie, Charité, Universitätsmedizin Berlin

² Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie, Zahnmedizinische Kliniken der Universität Bern

³ Prophylaxezentrum Zürich

⁴ Klinik für Parodontologie, Endodontologie und Kariologie, Universitätskliniken für Zahnmedizin, Basel

⁵ Dept. of Periodontics and Oral Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, USA



Korrespondenzadresse

Dr. med. habil. Matthias Krüll
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie
Charité, Universitätsmedizin Berlin
Augustenburgerplatz 1
D-13353 Berlin
Tel. +49-30-450-553052
Fax +49-30-450-553906
E-Mail: matthias.kruell@charite.de

Bild oben: Bronchialkarzinom im 6. Segment rechts über 3 cm Grösse (damit T-Stadium T2). Röntgen-Thorax-Aufnahme in 2 Ebenen.

Zusammenfassung Dieser fünfte Teil einer Serienpublikation der Taskforce des Projekts «Rauchen – Intervention in der zahnmedizinischen Praxis» zum Thema «Tabakkonsum und Zahnmedizin» befasst sich mit den Effekten des Tabakkonsums auf die Allgemeingesundheit. Eine deutlich erhöhte, mit dem Rauchen assoziierte Morbidität und Mortalität ist für eine Vielzahl verschiedener kardiovaskulärer und pulmonaler Erkrankungen dokumentiert. Schwerpunkt dieser Arbeit ist die Darstellung der epidemiologischen Hintergründe und pathophysiologischen Grundlagen für das

Auftreten Rauchen-assoziiierter pulmonaler Erkrankungen, insbesondere die chronisch obstruktive Bronchitis (COPD) und der Lungenkrebs. Zudem wird der Zusammenhang zwischen dem Tabakkonsum und einer erhöhten Inzidenz weiterer maligner Erkrankungen diskutiert. Es ist mittlerweile unbestritten, dass das Rauchen die häufigste vermeidbare Ursache für eine vermehrte Inzidenz und Mortalität von COPD und Lungenkrebs ist. Ebenso erwiesen ist das weltweite Sinken der Krankheitsfälle nach einer erfolgreichen Tabakentwöhnung.

Einführung

Rund 50–75% aller Raucher sterben an den Folgen des Rauchens. Weltweit sind dies rund 5 Millionen vorzeitige Todesfälle pro Jahr (EZZATI & LOPEZ 2003, PROCTOR 2004), alleine davon 10 000 in der Schweiz. Dies entspricht 15% aller Todesfälle in der Schweiz (FREI 1998, WHO 2006). Im Vergleich zu Nichtrauchern ist die Lebenserwartung der Raucher um durchschnittlich 10–15 Jahre reduziert (DOLL ET AL. 2004).

Weltweit beobachtet man insbesondere bei Jugendlichen und Frauen eine deutliche Zunahme der Raucherquote. Im Schnitt beginnen die Jugendlichen im Alter von 15 Jahren täglich zu rauchen. Die Lebenserwartung der jungen Raucher ist sogar um rund 23 Jahre kürzer als die der Nichtraucher (*The Health Consequences of Smoking. A Report of the Surgeon General* 2004). Rauchen gilt somit als die wichtigste und häufigste vermeidbare Todesursache.

Eine deutlich erhöhte, mit dem Rauchen assoziierte Morbidität und Mortalität ist für eine Vielzahl verschiedener kardiovaskulärer und pulmonaler Erkrankungen dokumentiert (JEE ET AL. 1999). Ein Zusammenhang zwischen inhalativem Tabakkonsum und dem vermehrten Auftreten maligner (VINEIS ET AL. 2004) und nicht maligner, aber chronisch-aggressiver Erkrankungen (Gastroesophageal Reflux Disease (GERD), peptisches Ulkus, Osteoporose) gilt als ebenso gesichert, wie das vermehrte Auftreten von Schwangerschafts- und perinatalen Komplikationen (*The Health Consequences of Smoking. A Report of the Surgeon General* 2004).

Passivrauchen

Europaweit sind rund 27% der Bevölkerung regelmässigem Passivrauch ausgesetzt (JANSON ET AL. 2006). Passivrauchen ist durch die Exposition von rund 20% exhalierendem Hauptstromrauch und 80% Seitenstromrauch charakterisiert. Vor allem der Seitenstromrauch ist besonders reich an karzinogenen und

toxischen Substanzen. Auch das Passivrauchen geht daher mit einem erheblichen Gesundheitsrisiko einher (EUROPEAN RESPIRATORY 2006, RAUPACH ET AL. 2006). So steigt beispielsweise das Risiko, an Lungenkrebs oder an einer chronischen obstruktiven Lungenerkrankung, der «chronic obstructive pulmonary disease» (COPD), zu erkranken, bei chronischer Exposition um 15–30% an (JAAKKOLA 2002, VINEIS ET AL. 2005). Unklar ist aktuell noch der Einfluss des Passivrauchens auf die Mortalität: Nach neueren Schätzungen sterben allein in Deutschland jährlich mehr als 15 000 Menschen (davon 4000 Nichtraucher) an den Folgen einer Passivrauchexposition (EUROPEAN RESPIRATORY 2006, RAUPACH ET AL. 2006). Aufgrund einer lückenhaften Dokumentation muss man hier allerdings von einer hohen Dunkelziffer ausgehen.

Pulmonale Erkrankungen

Rauchen ist assoziiert mit einer erhöhten Mortalität an einer Vielzahl pulmonaler Erkrankungen: ca. 85% aller Fälle von Lungenkrebs, ca. 70% aller Karzinome der oberen Atemwege und ca. 80% aller Fälle von COPD sind mit einem inhalativen Tabakkonsum assoziiert (PARROTT ET AL. 1998, TAGER & SPEIZER 1976). Das Auftreten bzw. die Progredienz von Erkrankungen wie bronchiale Hyperreagibilität, Asthma bronchiale, Bronchiektasien und Lungenemphysem werden durch Tabakrauchen begünstigt.

Infektionskrankheiten wie akute Bronchitis, Influenza, Pneumonien, insbesondere die Pneumokokken-Pneumonie bei immunkompetenten Jüngeren, und Tuberkulose treten bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern ebenso vermehrt wie verschiedene interstitielle Lungenerkrankungen (idiopathische Lungenfibrose [ILF], desquamative interstitielle Pneumonie [DIP], respiratorische Bronchiolitis-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung [RB-ILD], Pneumokoniosen und Goodpasture-Syndrom [RPGN = rapid progrediente Glomerulonephritis mit pulmonaler Beteiligung]) auf (Tab. 1) (ARCAVI & BENOWITZ

Tab. 1 Pulmonale Erkrankungen, für deren vermehrtes Auftreten eine Assoziation mit dem Rauchen gesichert ist.

Pulmonale Erkrankung	Referenzen (exemplarisch)
Lungenkrebs (Bronchialcarcinom, BC): Small cell lung cancer, SCLC, 20% aller Fälle None small cell lung cancer, NSCLC 80% aller Fälle, Adenokarzinome, 40% Plattenepithelkarzinome, 25% grosszellige Karzinome, 15%	(BURNS et al. 1996, DE VITA 1997, NEWCOMB & CARBONE 1992)
Akute Bronchitis	(ARCAVI & BENOWITZ 2004)
Chronisch obstruktive Bronchitis, COPD	(BARNES 2000, HOGG 2004)
Influenza-Infektionen	(ARCAVI & BENOWITZ 2004)
(Pneumokokken-)Pneumonien	(NUORTI et al. 2000)
Tuberkulose	(DEN BOON et al. 2005, GAJALAKSHMI et al. 2003)
Bronchiektasien	(HOGG et al. 2004)
Alpha-1-Antitrypsinmangel-assoziiertes Emphysem	(HOGG et al. 2004, STOLLER & ABOUSSOUAN 2005)
Bronchiale Hyperreagibilität	(FLOREANI & RENNARD 1999)
Asthma bronchiale	(FLOREANI & RENNARD 1999, THOMSON et al. 2004)
Pneumokoniosen	(ARCAVI & BENOWITZ 2004)
Interstitielle Lungenerkrankungen: idiopathische Lungenfibrose (ILF) desquamative interstitielle Pneumonie (DIP) resp. Bronchiolitis-assoz. interstit. Lungenerkrankung (RB-ILD)	(CRAIG et al. 2004, NAGAI et al. 2000, RYU et al. 2001)
Goodpasture-Syndrom (rapid progrediente Glomerulonephritis)	(NAGAI et al. 2000)
Pulmonale Histiozytosis X (Langerhanszell-Histiozytose)	(CAMINATI & HARARI 2006)

2004, CRAIG ET AL. 2004, DEN BOON ET AL. 2005, GAJALAKSHMI ET AL. 2003, NAGAI ET AL. 2000, NUORTI ET AL. 2000). Weiter lässt sich eine pulmonale Histiozytose X (Langerhanszell-Histiozytose) ausschliesslich bei Rauchern nachweisen; zur Übersicht siehe auch (CAMINATI & HARARI 2006, RYU ET AL. 2001).

Pathophysiologie Rauchen-assoziiertes pulmonaler Erkrankungen

Rauchen beeinflusst Struktur und Funktion der zentralen und peripheren Atemwege, der Alveolen, wie auch der Kapillaren und des Immunsystems auf vielfältige Art und Weise. Rauchen induziert einen Verlust der Zilien des Epithels der Atemwege, eine Hypertrophie der Schleimdrüsen sowie eine vermehrte Bildung und Hyperplasie der Becherzellen des Bronchialepithels. Die wiederholte Rauchexposition der Schleimhaut induziert im Verlauf ausserdem eine perpetuierende, durch eine vermehrte Aktivierung polymorphkerniger neutrophiler Granulozyten (PMN), Makrophagen und CD8+-Lymphozyten geprägte chronische Entzündungsreaktion der bronchialen Mukosa und Submukosa (BARNES 2003). Gleichzeitig werden durch verschiedene Substanzen des Zigarettenrauchs eine Vielzahl lokaler antiinflammatorischer, antioxidativer und antiproteolytischer Mechanismen der Lunge inaktiviert (Abb. 1). Im Rahmen dieser gesteigerten Leukozyten-Aktivierung beobachtet man eine vermehrte Freisetzung von reaktiven Sauerstoffmetaboliten wie Hyperoxid-Anion (O_2^-), H_2O_2 , Hydroxyl-Radikal (OH^\cdot), Peroxylradikal (LOO^\cdot) oder Peroxynitrit ($ONOO^-$) (MACNEE 2001, RAHMAN 2005). Zigarettenrauch selbst enthält ebenfalls ungefähr 10^{17} Moleküle reaktiver Sauerstoffmetaboliten pro Zug. Der oxidative Stress in den Lungen von Patienten mit COPD ist somit im Vergleich zu gesunden Individuen, aber auch im Vergleich zu Rauchern ohne Atemwegsobstruktion um ein Vielfaches erhöht (MACNEE 2005). Klinische Studien haben gezeigt, dass sich bei rauchenden Patienten mit COPD höhere Spiegel an H_2O_2 , Peroxynitrit und Nitrotyrosin im exhalieren Atemwegskondensat nachweisen lassen als bei Exrauchern mit COPD oder Nichtrauchern (ICHINOSE ET AL. 2000, PETRUZZELLI ET AL. 1997).

Eine weitere zentrale Rolle bei der Pathogenese der COPD und dem Lungenemphysem spielen eine Reihe von Proteasen (proteolytische Enzyme), wie PMN-Elastase, Cathepsine, Proteinase-3, Matrix Metalloproteinasen und Trypsin, die durch Zigarettenrauch aktivierte Leukozyten freigesetzt werden (BARNES 2004, HOGG 2004). Unter physiologischen Bedingungen steht die Aktivität dieser Proteasen im Gleichgewicht zu der Aktivität einer Reihe von «Antiproteasen» (α 1-Antitrypsin, Secretory Leukocyte Proteinase Inhibitor [SLPI]). Durch die vermehrte Freisetzung und Aktivierung der Proteasen im Rahmen des Rauchens kommt es zu einer Störung des Gleichgewichts zwischen proteolytischen und antiproteolytischen Molekülen mit der Folge einer gesteigerten proteolytischen Aktivität. Dieser pathophysiologische Zustand wird als «Protease-Antiprotease»-Konzept zur Emphysementwicklung bezeichnet (SHAPIRO & INGENITO 2005). In Folge beobachtet man einen progredienten Parenchymdefekt und – vor allem durch eine Zerstörung des Elastins – einen irreversiblen Verlust der elastischen Kapazität der zentralen und peripheren Atemwege. Dies wiederum resultiert in einem emphysematischen Umbau des Lungenparenchyms mit Verlust an aktiver Gasaustauschfläche, konsekutiver pulmonaler Schrankenstörung und einer progredienten Atemwegsobstruktion (HOGG ET AL. 2004, SAETTA ET AL. 2001, SHAPIRO & INGENITO 2005). Besonders deutlich wird die zentrale Funktion dieses Protease-Antiprotease-Konzeptes bei Menschen, die einen angeborenen homozygoten α 1-Antitrypsin-Mangel aufweisen. Diese entwickeln (unbehandelt) bereits im frühen Alter ein ausgeprägtes panlobuläres (d.h. mit gleichmässiger Destruktion der Alveolen im gesamten Lungenläppchen) Lungenemphysem mit irreversibler schwerster Funktionseinschränkung.

Raucher haben ausserdem eine geringere Expression an Toll-like Rezeptoren (TLR) auf der Oberfläche der Alveolarmakrophagen und somit konsekutiv eine pulmonale Hyporeaktivität gegenüber bestimmten potenziell pathogenen Strukturen, wie mikrobiellen Molekülen, Endotoxinen (LPS), Mykotoxinen, CpG-Motiven, oder bakterieller DNA. Die Ursache liegt in einer

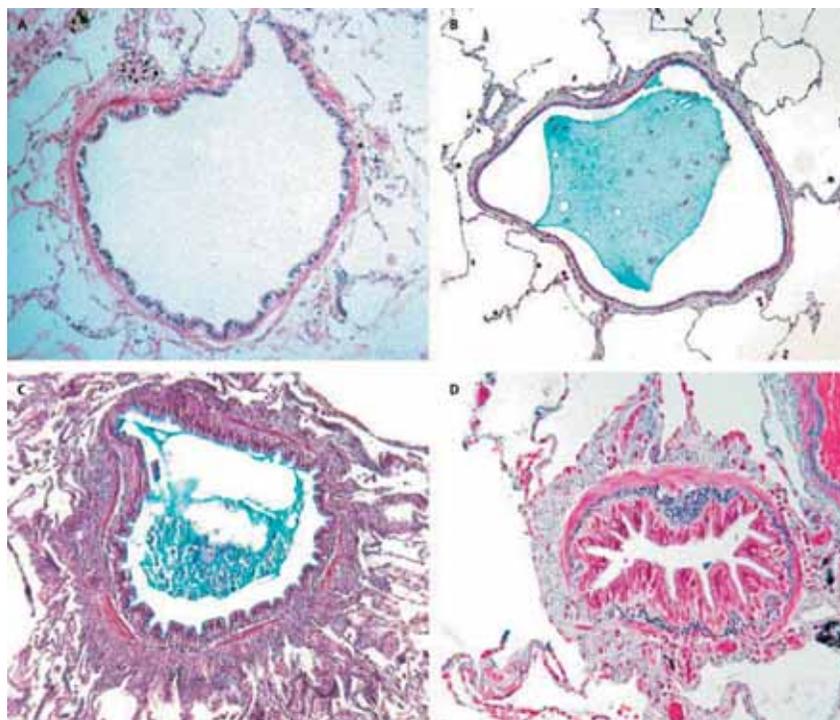


Abb. 1 Histologische Darstellung der Obstruktion kleiner Atemwege. (A) Normaler Bronchiolus. (B) Bronchiolus, ausgefüllt mit Schleimpfropfen und wenigen Entzündungszellen. (C) Akut entzündeter Bronchiolus mit deutlich verdickter Wand. Das Lumen ist ausgefüllt mit einem inflammatorischen Exsudat aus Schleim und reichlich Entzündungszellen. (D) Bronchiolus mit deutlicher Lumeneinengung durch verdickte bindegewebig umgebaute/ummauerte Zellwand im Rahmen einer (beginnenden) chronischen Entzündungsreaktion. Modifiziert nach Hogg (HOGG 2004).

chronischen Exposition der Atemwege mit den im Zigarettenrauch in grossen Mengen enthaltenen bioaktiven Endotoxinen. Diese induzieren eine Herabregulation der TLR-Expression auf der Oberfläche der Alveolarmakrophagen und eine nachfolgende Toleranz gegenüber den Endotoxinen. Der genaue Mechanismus dieser Regulation ist noch ungeklärt. Die Folge ist eine chronische Besiedlung der Atemwege mit einer Vielzahl von Bakterien. Interessanterweise ist diese pulmonale Hyporeaktivität die Ursache dafür, dass Raucher auf starke kontinuierliche Allergenexposition deutlich seltener die Zeichen einer exogen allergische Alveolitis (EAA) entwickelten (DROEMANN ET AL. 2005).

Neben dem Vorantreiben einer chronisch inflammatorischen (Schleimhaut-)Veränderung sind verschiedene Substanzen des Zigarettenrauchs auch in der Lage, eine Transformation des mehrschichtigen Flimmerepithels der Atemwege über eine Plattenepithelmetaplasie und ein Carcinoma in situ (Cis) zum invasiven Bronchialkarzinom bzw. Lungenkrebs zu induzieren. Auch wenn der genaue Mechanismus noch unklar ist und eine «Adenom-Karzinom Sequenz» (vergleichbar der des Kolonkarzinoms) bislang noch nicht eindeutig identifiziert wurde, ist eine Karzinogenese über mehrere Stadien erklärt und in Fachkreisen weitgehend akzeptiert. Zudem können genetische Polymorphismen bei der Entstehung von Lungenerkrankungen eine weitere zentrale Rolle spielen (DE VITA 1997, WISTUBA 2007).

1. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung («chronic obstructive pulmonary disease», COPD)

COPD ist eine der häufigsten Todesursachen weltweit. Die «Global Burden of Disease»-Studie prognostiziert einen Anstieg

vom sechsten Platz im Jahr 1990 auf den dritten Platz im Jahr 2020, dies besonders bei Frauen (Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD 2006, JEMAL ET AL. 2005, LOPEZ ET AL. 2006, MURRAY & LOPEZ 1997) (Abb. 2).

Hauptursache für die steigende Mortalität ist in erster Linie der expandierende Tabakkonsum. Rauchen verursacht rund 80% aller Fälle von COPD (PARROTT ET AL. 1998, TAGER & SPEIZER 1976). Die häufig zitierte Behauptung, dass «nur» 15–20% aller Raucher in ihrem Leben die klinischen und lungenfunktionellen Kriterien einer COPD entwickeln würden, ist missverständlich. Die Zahlen werden deutlich unterschätzt (BARNES 2000, RENNARD & VESTBO 2006). Ein wesentlich höherer Anteil aller Raucher wird bei fortgesetztem Tabakkonsum Zeichen einer «abnormalen» Lungenfunktion entwickeln (LOKKE ET AL. 2006). Allerdings folgt der Verlauf der Entwicklung einer COPD selten einem typischen linearen Verlauf, wie er von Fletcher und Peto postuliert wird (FLETCHER & PETO 1977) (Abb. 3).

Das Risiko, an einer COPD zu erkranken, ist dosisabhängig und korreliert mit dem Einstiegsalter, der kumulativen Menge in «pack-years» (ein «pack-year» entspricht dem Konsum von einer Packung oder 20 Zigaretten pro Tag über ein Jahr) sowie dem aktuellen Raucherstatus (BURROWS ET AL. 1977).

Die COPD ist eine polygenetische Erkrankung und das typische Beispiel für eine Interaktion genetischer (Prä-)Dispositionen und exogener (Umwelt-)Faktoren. Bis auf die oben genannten pathogenetischen Mechanismen ist eine detailliertere Erklärung der COPD-Entwicklung und die Bedeutung verschiedener genetischer Defekte noch nicht vorhanden (SILVERMAN ET AL. 2002). Ein α 1-Antitrypsin-Mangel (homozygot und heterozygot) gilt zurzeit als der am besten charakterisierte genetische Risikofaktor der mit einer vermehrten Empfindlichkeit bei Rauchern einhergeht (BLANCO ET AL. 2006, STOLLER & ABOUSSOUAN 2005) (Abb. 4).

Raucher haben im Rahmen der chronischen Entzündungsreaktion eine vermehrte respiratorische Symptomatik mit chronischem Husten, bronchialer Hypersekretion, expiratorischem Giemen, Brummen und Luftnot. Die progrediente Atemwegsobstruktion resultiert in einer durchschnittlich erniedrigten «Sekundenkapazität» (Volumen, das bei maximaler Einatmung in einer Sekunde maximal ausgeatmet werden kann, Forciertes Expiratorisches Volumen in 1 Sekunde, FEV1)

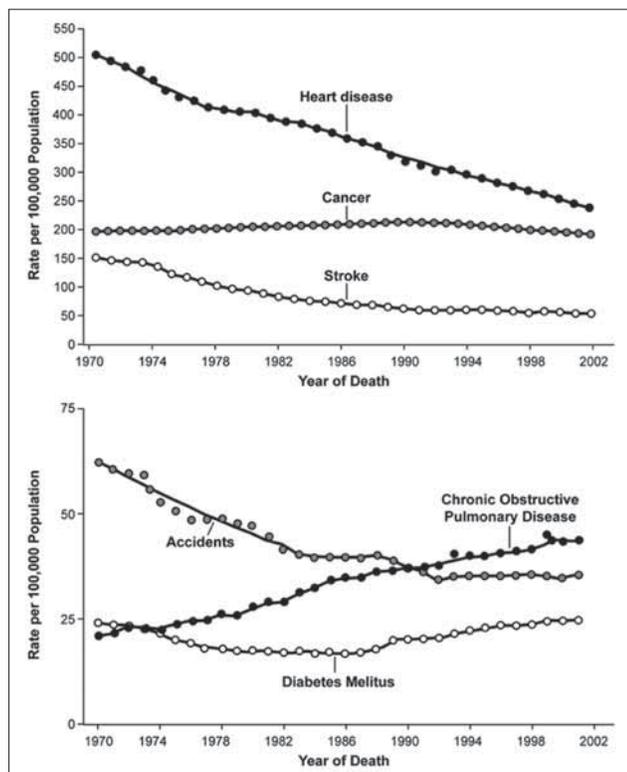


Abb. 2 Entwicklungen der altersnormierten Todesursachen für die sechs häufigsten Todesursachen in den USA von 1970 bis 2002: Herz-Kreislauferkrankung (Heart disease), Krebs (Cancer), Schlaganfall (Stroke), Unfälle (Accidents), chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease), Diabetes Mellitus. Modifiziert nach Jemal (JEMAL et al. 2005).

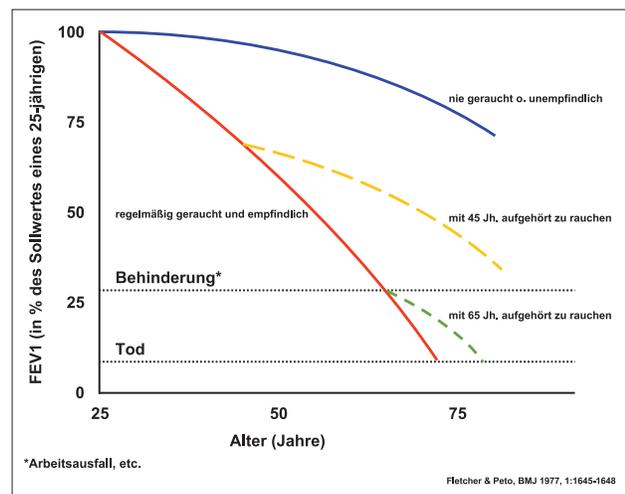


Abb. 3 FEV1: Forciertes Expiratorisches Volumen in 1 Sekunde. Entwicklung der FEV1-Verläufe männlicher Raucher in Abhängigkeit von den Rauchgewohnheiten und der persönlichen Disposition. Modifiziert nach Fletcher & Peto (FLETCHER & PETO 1977).

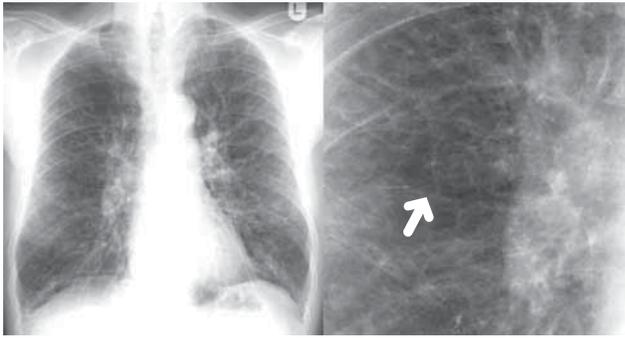


Abb. 4 Röntgen-Thorax und Ausschnittsvergrößerung des rechten Mittelfeldes. Man erkennt eine irreguläre bronchovaskuläre Zeichnung als Zeichen eines narbigen Endzustandes nach rezidivierenden Entzündungen. Zudem sieht man die typischen Zeichen eines Lungenemphysems mit erhöhter Lungenparenchymtransparenz, abgeflachten Zwerchfellkuppeln, weiten Interkostalräumen und horizontalem Verlauf der Rippen.

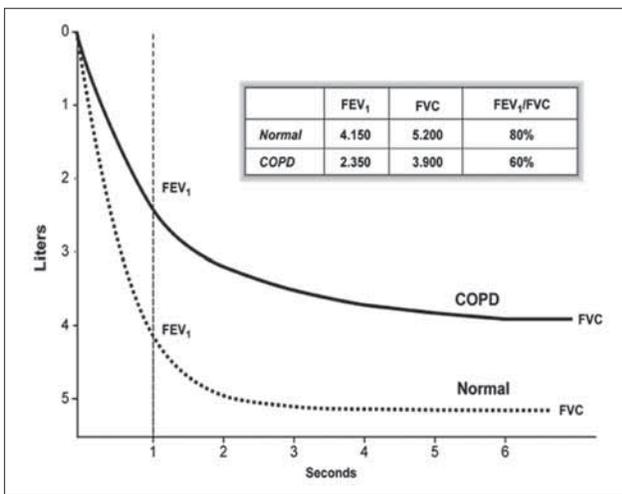


Abb. 5 FEV₁: Forciertes Expiratorisches Volumen in 1 Sekunde. FVC: Forcierte Vitalkapazität. COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease). Vergleich der FEV₁ zwischen einem Gesunden und einem Patienten mit COPD. Modifiziert nach GOLD 2006 (Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD 2006).

sowie einem verstärkten (doppelt so hohen) jährlichen Rückgang der FEV₁ im Vergleich zu Nichtrauchern oder Exrauchern. Dieser Effekt ist dosisabhängig und bei Männern deutlicher ausgeprägter als bei Frauen (Abb. 5). (ANTHONISEN ET AL. 2002, FLETCHER & PETO 1977, XU ET AL. 1992).

Ein fortgesetzter Nikotinkonsum korreliert mit dem vermehrten Auftreten von Exazerbationen. Es handelt sich um akut auftretende Schübe einer deutlich gesteigerten inflammatorischen Aktivität in den zentralen und peripheren Atemwegen bei COPD-Patienten. Dies manifestiert sich klinisch in einer verstärkten pulmonalen Symptomatik mit Verfärbung des Auswurfs sowie Husten und Luftnot. Trigger können verschiedene Pathogene (Viren, Bakterien) oder eben auch vermehrter Zigarettenrauch per se sein (DROST ET AL. 2005, WEDZICHA 2002). Während der Exazerbation beobachtet man vor allem aufgrund der ausgeprägten Atemwegsobstruktion eine deutliche Hyperinflation mit klar vermindertem Expirationsfluss (PARKER ET AL. 2005). Raucher haben im Verlauf weiterhin ein 2- bis 20-fach höheres Risiko als Nichtraucher, an der COPD und ihren Folgen zu versterben (DOLL & PETO 1976). Zugleich setzen jedoch 30–50% aller Patienten mit einer COPD ihren Tabak-

konsum trotz ihrer Erkrankung und der raucherbedingten Häufung von Exazerbationen fort.

2. Lungenkarzinome

Lungenkrebs (syn. Bronchialkarzinom) ist weltweit die häufigste Krebserkrankung des Mannes und nach dem Mamma- und dem Kolonkarzinom die dritthäufigste Tumorerkrankung der Frau. Histologisch unterscheidet man zwischen den «kleinzelligen» («small cell lung cancer», SCLC, ca. 20% aller Lungenkrebsfälle) und den «nichtkleinzelligen» Lungentumoren («none small cell lung cancer», NSCLC, d.h. Adenokarzinome [40%], Plattenepithelkarzinome [25%] und grosszellige Karzinome [15%]) (Abb. 6, 7).

Die Inzidenz steigt weltweit jährlich um ca. 0,5%. Pro Jahr sterben über eine Million Menschen an den direkten oder indirekten Folgen der Lungenkrebserkrankung (*The Health Consequences of Smoking. A Report of the Surgeon General 2004*). Diese ist damit – mit abnehmender Tendenz beim Mann, aber deutlich steigender Tendenz bei Frauen – die häufigste Krebstodesursache in der westlichen Welt. Auch in der Schweiz ist diese Krebsart die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Bei Frauen liegt sie an vierter Stelle. Im Jahr 2001 erkrankten in der Schweiz rund 2400 Männer und 800 Frauen. Seit Mitte der 90er-Jahre nimmt die Anzahl der Neuerkrankungen bei Männern leicht ab. Bei Frauen hingegen steigt sie stetig um etwa 3% pro Jahr an. Die altersspezifische Inzidenz hat den für viele Krebslokalisationen typischen Verlauf mit einem stetigen Anstieg ab dem 40. Lebensjahr und einem Maximum der Erkrankungshäufigkeit zwischen dem 75. und 80. Lebensjahr. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 69 Jahren (BURNS ET AL. 1996).

Nur eine Minderheit der Patienten kann kurativ behandelt werden, für die Mehrzahl der Patienten verbleiben lediglich palliative Therapieansätze.



Abb. 6 Bronchialkarzinom im 6. Segment rechts über 3 cm Grösse (damit T-Stadium T2). Röntgen-Thorax-Aufnahme in 2 Ebenen.

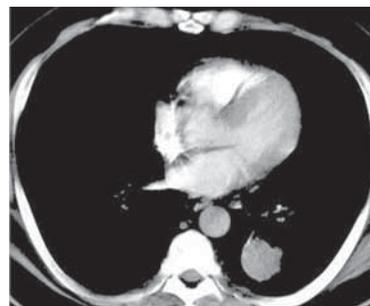


Abb. 7 Bronchialkarzinom im 6. Segment links über 3 cm Grösse (damit T-Stadium T2). Computertomographie-Thorax-Aufnahme mit Kontrastmittel (mediastinales Fenster).

Sowohl Zigarettenrauchen als auch Passivrauchen sind verantwortlich für 87% aller Lungenkrebsfälle (90% Männer, 79% Frauen) (CAPEWELL ET AL. 1991, WINGO ET AL. 1999). Etwa 16% aller Männer und 9% aller Frauen, die rauchen, erkranken an Lungenkrebs. Lungenkrebs ist somit der am leichtesten zu vermeidende bösartige Tumor.

Die Hypothese, dass Zigarettenrauchen eine häufige Ursache für das vermehrte Auftreten von Lungenkrebs ist, wurde historisch erstmalig von Adler 1912 beschrieben (ADLER 1912). Erst 1950 zeigten Doll und Hill einen epidemiologischen Zusammenhang zwischen Zigarettenrauchen und einer erhöhten Mortalität für Lungenkrebs (DOLL & HILL 1950). Diese Daten wurden kurze Zeit später von Wynder und Mitarbeitern bestätigt (WYNDER & GRAHAM 1951).

Basierend auf einer Vielzahl von prospektiven und retrospektiven Studien ist seit 1964 mit dem Surgeon General Report der kausale Zusammenhang zwischen inhalativem Zigarettenrauchen und dem Auftreten von Lungenkrebs endgültig etabliert (*Smoking and Health: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Health Service* 1964). Rauchen gilt heute als Hauptursache für Lungenkrebs jeglicher Histologie bei Männern und Frauen.

Das Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken, ist proportional zur kumulativen Dosis und steigt mit der Anzahl der Zigaretten und Packungsjahre («pack-years») an (MATTSON ET AL. 1987). Raucher, die 40 Zigaretten pro Tag rauchen, haben ein doppelt so hohes Risiko wie jene, die nur 20 Zigaretten pro Tag rauchen. Individuen, die bereits vor dem 15. Lebensjahr anfangen zu rauchen, haben ein vierfach höheres Risiko als solche, die erst nach dem 25. Lebensjahr anfangen. Das relative Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken, ist bei Langzeitrauchern etwa 10–30 Mal so hoch als bei Nichtraucher, Frauen haben bei gleicher Dosis und Zeitdauer des Rauchens ein deutlich höheres relatives Risiko als Männer (SAMET 1991). Weitere Studien konnten zeigen, dass die absolute Menge an Teer und Nikotin pro Zigarette hierbei nur eine untergeordnete Rolle spielt. So haben die seit den 90er-Jahren auf dem Markt eingeführten sogenannten Light-Zigaretten mit reduzierten Nikotin- und Teerwerten nicht zu einer Reduktion des Erkrankungsrisikos geführt. Raucher von Light-Produkten erreichen den «angestrebten Kick» durch das Nikotin, indem sie besonders tief inhalieren und somit auch die Karzinogene vermehrt in die Lunge transportieren. Da die Nikotinmenge der Light-Zigaretten vermindert ist, hat sich der nikotinabhängige Raucher daran gewöhnt, mehr von diesen Zigaretten zu inhalieren (BOFFETTA ET AL. 1998). Auch liessen sich keine Unterschiede beim Konsum von Filterzigaretten vs. filterlosen Zigaretten nachweisen. Bei der Malignomentstehung beobachtet man pathophysiologisch zum einen eine Transformation des mehrschichtigen Flimmerepithels der Atemwege über eine Plattenepithelmetaplasie und ein Carcinoma in situ (Cis) zum invasiven Lungenkrebs (DE VITA 1997). Weitere Pathomechanismen werden diskutiert, die genauen Abläufe bei der malignen Transformation sind jedoch noch unklar. Von den 50 nachweislich karzinogenen Substanzen im Zigarettenrauch konnte mittlerweile jedoch für einige eine direkte Veränderung des Genoms der Epithelzellen nachgewiesen werden. Denissenko und Mitarbeiter zeigten eine Benzo(a)pyren-induzierte Schädigung von drei Loci auf dem p53-Tumorsuppressor-Gen (DENISSENKO ET AL. 1996), Smith und Mitarbeiter konnten nachweisen, dass den Benzo(a)pyren verwandte polyzyklische aromatische Hydrokarbonate Veränderungen an mehreren Bronchialkarzinom-Mutations-Hotspots induzierten (SMITH ET AL. 2000). Trotz aller Anstrengungen in der Prävention, Diagnostik und Therapie der letzten

Jahre ist die Prognose der Lungenkrebskrankung noch immer beklagenswert. In Abhängigkeit des histologischen Typs erreichen nur bestenfalls 10–15% aller therapierten Patienten die 5-Jahres-Überlebensrate (ÜR) (BREATHNACH ET AL. 2001, LASSEN ET AL. 1995). Die Ursache liegt vor allem darin, dass der Lungenkrebs keine typische Frühsymptomatik bietet, bei Erstdiagnose ist in 60% der Fälle bereits kein kurativer Therapieansatz mehr möglich. Besteht bei Erstdiagnose das Symptom Hämoptysen oder Recurrensparese, so liegt die 5-Jahres-ÜR bei 0–1%, wird radiologisch ein Rundherd entdeckt (Zufallsdiagnose bei nur ca. 10% der Patienten), so liegt sie bei rund 19% (HERTH & BECKER 2001, HERTH ET AL. 2004). Grosse Hoffnungen richten sich daher auf entsprechende «Screeninguntersuchungen» (z. B. mittels frühzeitiger Computertomographie des Thorax), um den Tumor in einem frühen Stadium zu entdecken und die Heilungschancen zu verbessern (SPIRO & PORTER 2002).

Weitere maligne Erkrankungen

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass es nicht nur einen direkten kausalen Zusammenhang zwischen dem Zigarettenrauchen und dem vermehrten Auftreten von Lungenkrebs kommt, sondern dass das Rauchen auch mit einer deutlich erhöhten Inzidenz von Karzinomen der Mundhöhle (BORNSTEIN ET AL. 2006), des Larynx, des Ösophagus, Magens und Pankreas, sowie der Nieren, der Blase und der Zervix uteri assoziiert ist. Ein konsequenter Verzicht auf das Rauchen geht dementsprechend mit einer Reduktion dieses Risikos im Laufe der Folgejahre einher (VINEIS ET AL. 2004). Zwar ist das Rauchen-assoziierte Risiko, an einer der genannten Tumorarten zu erkranken, niedriger als für die Erkrankung an einem Bronchialkarzinom, allerdings beobachtet man bei Rauchern ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines zweiten Rauchen-assoziierten Karzinoms (*The Health Benefits of Smoking Cessation. A Report of the Surgeon General* 1990). Die Ursachen für diese erhöhte Inzidenz verschiedener Karzinome bei Rauchern sind noch ungeklärt. Eine Hypothese ist, dass viele der im Tabakrauch enthaltenen Kanzerogene zumindest sehr lipophil sind und sich daher in deutlich erhöhter Konzentration auch im Blut nachweisen lassen. Damit ist eine systemische Streuung und Ablagerung bzw. kanzerogene Wirkung in «lungenfernen» Organen möglich. Die Entwicklung eines ebenfalls Rauchen-assoziierten Zweitumors findet dann auf dem Boden eines gegenüber dieser Substanzen – genetisch bedingt – suszeptiblen Gewebes statt (WISTUBA 2007).

Benefit der Tabakentwöhnung für den Atmungstrakt

Eine Vielzahl der oben erwähnten Rauchen-assoziierten pathophysiologischen Veränderungen scheint reversibel zu sein. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass sich innerhalb von acht Stunden nach der letzten Zigarette die expiratorische Kohlenmonoxid-Konzentration wieder normalisierte, nach ca. 48 Stunden kam es wieder zu einer Intensivierung der Geruchs- und Geschmackempfindung und bereits nach 72 Stunden zu einer ersten messbaren Verbesserung der respiratorischen Funktion (*The Health Benefits of Smoking Cessation. A Report of the Surgeon General* 1990, MOLLER ET AL. 2002). Diese Effekte der Tabakentwöhnung sind altersunabhängig, eine Beendigung des Zigarettenrauchens ist daher in jedem Alter sinnvoll (HERMANSON ET AL. 1988).

Raucherentwöhnungsprogramme können weit reichende Konsequenzen für den langfristigen Verlauf der COPD haben.

Dies wurde in den 90er-Jahren erstmals umfassend in der «Lung Health Study», einer prospektiven, randomisierten klinischen Raucherentwöhnungsstudie an 5887 Freiwilligen mit asymptomatischer Atemwegsobstruktion gezeigt. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer leichten bis mittelschweren bronchialen Obstruktion. Eine erfolgreiche Tabakentwöhnung führte im ersten Jahr zu einem Anstieg der FEV1. Der konsekutive jährliche Verlust war im Verlauf bei dauerhaft abstinenter Patienten dann nur halb so gross wie bei denjenigen Studienteilnehmern, die das Rauchen nicht aufgegeben hatten (ANTHONISEN ET AL. 1994, SCANLON ET AL. 2000). Bei der Reevaluation nach 14,5 Jahren lag die Mortalität in derjenigen Gruppe, die an einem Entwöhnungsprogramm teilgenommen hatten, deutlich niedriger als in der Kontrollgruppe (ANTHONISEN ET AL. 2005). Neben einer Besserung der Obstruktion beobachtet man ausserdem einen deutlichen Rückgang der Symptome Husten und Sputumproduktion (BUIST ET AL. 1976, KANNER ET AL. 1999, STEIN ET AL. 2005). Ebenso wirken sich Infekte der unteren Atemwege nur bei Rauchern, nicht aber bei Nichtraucherern oder Exrauchern, negativ auf die weitere FEV1-Entwicklung aus (KANNER ET AL. 2001). Wagena und Mitarbeiter konnten zeigen, dass die Effekte einer Tabakentwöhnung bei Frauen stärker ausgeprägt waren als bei Männern (WAGENA ET AL. 2004).

Eine Reduktion des Tabakkonsums ist bezüglich der FEV1-Entwicklung und der Beeinflussung respiratorischer Symptome ohne signifikanten Effekt und einer vollständigen Karenz deutlich unterlegen (SIMMONS ET AL. 2005), sie kann daher nicht als Alternative zur vollständigen Abstinenz angesehen werden.

Auch das Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken, reduziert sich im Verlauf der rauchfreien Zeit (SAMET 1991). Die Risikoreduktion ist abhängig von der Dauer der Abstinenz. Exraucher mit einer Abstinenzzeit von mehr als 15 Jahre haben eine Risikoreduktion von 80–90% im Vergleich zu persistierenden Rauchern (PETO ET AL. 2000). Ein erster signifikanter Effekt wird allerdings frühestens nach fünfjähriger Abstinenz evident (NEWCOMB & CARBONE 1992). Dass die Reduktion des Tabakkonsums einen Effekt auf das Lungenkrebsrisiko hat, konnten Godtfredsen und Mitarbeiter 2005 in einer Studie mit 20000 Patienten belegen (GODTFREDSSEN ET AL. 2005). Weiter konnte wiederholt bestätigt werden, dass es nach einer Tabakentwöhnung zu einer Remission der Histiozytosis X (einer nur bei Rauchern auftretenden interstitiellen Lungenerkrankung) sowie zu einer Verbesserung (vor allem bei Rauchern auftretenden) Bronchiolitis kommt (KING & TH 2003, VON ESSEN ET AL. 1990).

Die Vorteile einer Tabakentwöhnung sind mittlerweile ähnlich gut gesichert wie die Risiken des Rauchens. Dies scheint aber offenbar immer noch wenig bekannt oder akzeptiert, so rauchen z. B. trotz dieser Tatsachen ca. 25% aller Amerikaner

weiter. Auch die Prävalenz ist seit 1990 bei Männern und Frauen weitgehend unverändert.

Schlussfolgerung

Der Konsum von Tabakprodukten, d. h. aktives und passives Rauchen, ist assoziiert mit einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität für eine Vielzahl pulmonaler Erkrankungen und gilt weltweit als die wichtigste und häufigste vermeidbare Todesursache in Folge von COPD und Lungenkrebs.

Neben einem erheblichen gesundheitlichen Schaden mit einer durchschnittlich um 10–15 Jahre reduzierten Lebenserwartung verursacht das Rauchen einen relevanten volkswirtschaftlichen Schaden in Form der direkten und indirekten Gesundheitskosten sowie einem krankheitsbedingten Produktivitätsausfall. Eine Tabakentwöhnung ist daher nicht nur bezüglich der individuellen Gesundheit, sondern auch in ökonomisch-volkswirtschaftlicher Hinsicht höchst effektiv.

Abstract

KRÜLL M, BORNSTEIN M M, SAXER U P, WALTER C, RAMSEIER C A: **Effects of tobacco use on general health: relevant information for oral health professionals (I)** – Part 1: Pulmonary diseases and other malignancies (in German). Schweiz Monatsschr Zahnmed 118: 405–413 (2008)

This fifth part of a series of publications from the Swiss task force named “Smoking – Intervention in the private dental office” on the topic “tobacco use and dental medicine” focuses on the effects of tobacco use on general health. A significant increase of tobacco use associated morbidity and mortality for many cardiovascular and pulmonary diseases has been well documented in the literature. In this review, the epidemiologic background as well as the pathophysiological fundamentals for tobacco-mediated pulmonary diseases is presented, focusing especially on chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and lung cancer. In addition, a causal relationship between nicotine abuse and an increased carcinoma incidence for other malignancies but lung cancer will be discussed. Regarding the evidence in the present literature, it is undisputable that smoking is the most preventable cause for COPD and lung cancer.

Verdankungen

Diese Arbeit entstand im Rahmen des Projekts «Rauchen – Intervention in der zahnmedizinischen Praxis» des Nationalen Rauchstopp-Programms «Rauchen schadet – Let it be» (siehe auch www.dental-education.ch/smoking).

Literatur

- ADLER L (1912). *Primary malignant growth of the lungs and bronchi*. New York: Longmans-Green
- ANTHONISEN N R, CONNETT J E, KILEY J P, ALTOSE M D, BAILEY W C, BUIST A S, CONWAY W A, JR, ENRIGHT P L, KANNER R E, O'HARA P: Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 272: 1497 (1994)
- ANTHONISEN N R, CONNETT J E, MURRAY R P: Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir. Crit. Care Med.* 166: 675 (2002)
- ANTHONISEN N R, SKEANS M A, WISE R A, MANFREDA J, KANNER R E, CONNETT J E: The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 142: 233 (2005)
- ARCAVI L, BENOWITZ N L: Cigarette smoking and infection. *Arch. Intern. Med.* 164: 2206 (2004)
- BARNES P J: Chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 343: 269 (2000)
- BARNES P J: New concepts in chronic obstructive pulmonary disease. *Annu. Rev. Med.* 54: 113 (2003)
- BARNES P J: Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol. Rev.* 56: 515 (2004)
- BLANCO I, DE SERRES F J, FERNANDEZ-BUSTILLO E, LARA B, MIRAVITLES M: Estimated numbers and prevalence of P1*S and P1*Z alleles of alpha1-antitrypsin deficiency in European countries. *Eur. Respir. J* 27: 77 (2006)
- BOFFETTA P, AGUDO A, AHRENS W, BENHAMOU E, BENHAMOU S, DARBY S C, FERRO G, FORTES C, GONZALEZ C A, JOCKEL K H, KRAUSS M, KREIENBROCK L, KREUZER M, MENDES A, MERLETTI F, NYBERG F, PERSHAGEN G, POHLABELN H, RIBOLI E, SCHMID G, SIMONATO L, TREDANIEL J, WHITLEY E, WICHMANN H E, WINCK C, ZAMBON P, SARACCI R: Multicenter case-control study of exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in Europe. *J Natl Cancer Inst.* 90: 1440 (1998)
- BORNSTEIN M M, KLINGLER K, SAXER U P, WALTER C, RAMSEIER C A: Tabakassoziierte Veränderungen der Mundhöhlenschleimhaut. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 116: 1261-1269 (2006)
- BREATHNACH O S, FREIDLIN B, CONLEY B, GREEN M R, JOHNSON D H, GANDARA D R, O'CONNELL M, SHEPHERD F A, JOHNSON B E: Twenty-two years of phase III trials for patients with advanced non-small-cell lung cancer: sobering results. *J Clin. Oncol.* 19: 1734 (2001)
- BUIST A S, SEXTON G J, NAGY J M, ROSS B B: The effect of smoking cessation and modification on lung function. *Am Rev. Respir. Dis.* 114: 115 (1976)
- BURNS D M, AISNER J, ET AL. (1996): Cigarette smoking In *Comprehensive Textbook of Thoracic Oncology*, p. 51. Baltimore: Williams and Wilkins
- BURROWS B, KNUDSON R J, LEBOWITZ M D: The relationship of childhood respiratory illness to adult obstructive airway disease. *Am Rev. Respir. Dis.* 115: 751 (1977)
- CAMINATI A, HARARI S: Smoking-related interstitial pneumonias and pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Proc Am Thorac. Soc.* 3: 299 (2006)
- CAPEWELL S, SANKARAN R, LAMB D, MCINTYRE M, SUDLOW M F: Lung cancer in lifelong non-smokers. Edinburgh Lung Cancer Group. *Thorax.* 46: 565 (1991)
- CRAIG P J, WELLS A U, DOFFMAN S, RASSI D, COLBY T V, HANSELL D M, DU BOIS R M, NICHOLSON A G: Desquamative interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis and their relationship to smoking. *Histopathology.* 45: 275 (2004)
- DE VITA V T (1997): *Cancer-Principles & Practice of Oncology* (Vol. 5), p. 858: De Vita, V. T., S. Hellman, S. A. Rosenberg
- DEN BOON S, VAN LILL S W, BORGDRORFF M W, VERVER S, BATEMAN E D, LOMBARD C J, ENARSON D A, BEYERS N: Association between smoking and tuberculosis infection: a population survey in a high tuberculosis incidence area. *Thorax.* 60: 555 (2005)
- DENISSENKO M F, PAO A, TANG M, PFEIFER G P: Preferential formation of benzo[a]pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in P53. *Science.* 274: 430 (1996)
- DOLL R, HILL A B: Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. *Br. Med. J* 2: 739 (1950)
- DOLL R, PETO R: Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br. Med. J* 2: 1525 (1976)
- DOLL R, PETO R, BOREHAM J, SUTHERLAND I: Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ.* 328: 1519 (2004)
- DROEMANN D, GOLDMANN T, TIEDJE T, ZABEL P, DALHOFF K, SCHAAF B: Toll-like receptor 2 expression is decreased on alveolar macrophages in cigarette smokers and COPD patients. *Respir. Res.* 6: 68 (2005)
- DROST E M, SKWARSKI K M, SAULEDA J, SOLER N, ROCA J, AGUSTI A, MACNEE W: Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD. *Thorax.* 60: 293 (2005)
- EUROPEAN RESPIRATORY S (2006): *Lifting the Smoke-screen*. Brussels: European Respiratory Society
- EZZATI M, LOPEZ A D: Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet.* 362: 847 (2003)
- FLETCHER C, PETO R: The natural history of chronic airflow obstruction. *Br. Med. J* 1: 1645 (1977)
- FLOREANI A A, RENNARD S I: The role of cigarette smoke in the pathogenesis of asthma and as a trigger for acute symptoms. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 5: 38 (1999)
- FREI A (1998): *Kostenanalyse des Tabakkonsums in der Schweiz: Schlussbericht im Auftrag des Bundesamtes für Gesundheit*. Basel: Health Econ
- GAJALAKSHMI V, PETO R, KANAKA T S, JHA P: Smoking and mortality from tuberculosis and other diseases in India: retrospective study of 43 000 adult male deaths and 35 000 controls. *Lancet.* 362: 507 (2003)
- Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD* (2006). Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD)
- GODTFREDSSEN N S, PRESCOTT E, OSLER M: Effect of smoking reduction on lung cancer risk. *JAMA.* 294: 1505 (2005)
- The Health Benefits of Smoking Cessation. A Report of the Surgeon General* (1990). (Vol. CDC 90-8416). Washington DC
- The Health Consequences of Smoking. A Report of the Surgeon General* (2004). National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Atlanta, GA: Office on Smoking and Health
- HERMANSON B, OMENN G S, KRONMAL R A, GERSH B J: Beneficial six-year outcome of smoking cessation in older men and women with coronary artery disease. Results from the CASS registry. *N. Engl. J. Med.* 319: 1365 (1988)
- HERTH F, BECKER H D: New aspects in early detection and local staging of early lung cancer. *Lung Cancer* 34 Suppl 3: S7 (2001)
- HERTH F, BECKER H D, ERNST A: Conventional vs endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a randomized trial. *Chest.* 125: 322 (2004)
- HOGG J C: Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 364: 709 (2004)
- HOGG J C, CHU F, UTOKAPARCH S, WOODS R, ELLIOTT W M, BUZATU L, CHERNIACK R M, ROGERS R M, SCIURBA F C, COXSON H O, PARE P D: The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 350: 2645 (2004)
- ICHINOSE M, SUGIURA H, YAMAGATA S, KOARAI A, SHIRATO K: Increase in reactive nitrogen species production in chronic obstructive pulmonary disease airways. *Am J Respir. Crit. Care Med.* 162: 701 (2000)
- JAKKOLA M S: Environmental tobacco smoke and health in the elderly. *Eur. Respir. J* 19: 172 (2002)
- JANSON C, KUNZLI N, DE MARCO R, CHINN S, JARVIS D, SVANES C, HEINRICH J, JOGI R, GISLASON T, SUNYER J, ACKERMANN-LIEBRICH U, ANTO J M, CERVERI I, KERHOF M, LEYNAERT B, LUCZYNSKA C, NEUKIRCH F, VERMEIRE P, WIST M, BURNEY P: Changes in active and passive smoking in the European Community Respiratory Health Survey. *Eur. Respir. J* 27: 517 (2006)
- JEE S H, SUH I, KIM I S, APPEL L J: Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease in men with low levels of serum cholesterol: the Korea Medical Insurance Corporation Study. *JAMA.* 282: 2149 (1999)
- JEMAL A, WARD E, HAO Y, THUN M: Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA.* 294: 1255 (2005)
- KANNER R E, ANTHONISEN N R, CONNETT J E: Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir. Crit. Care Med.* 164: 358 (2001)
- KANNER R E, CONNETT J E, WILLIAMS D E, BUIST A S: Effects of randomized assignment to a smoking cessation intervention and changes in smoking habits on respiratory symptoms in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease: the Lung Health Study. *Am J Med.* 106: 410 (1999)
- KING T E, TH E (2003): *Bronchiolitis In Interstitial Lung Disease*. ed. T. E. j. S. M. I. King, p. 787. Hamilton, ON, Canada: B. C. Decker
- LASSEN U, OSTERLIND K, HANSEN M, DOMBERNOWSKY P, BERGMAN B, HANSEN H H: Long-term survival in small-cell lung cancer: posttreatment characteristics in patients surviving 5 to 18+ years - an analysis of 1,714 consecutive patients. *J Clin. Oncol.* 13: 1215 (1995)
- LOKKE A, LANGE P, SCHARLING H, FABRICIUS P, VESTBO J: Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax.* 61: 935 (2006)
- LOPEZ A D, SHIBUYA K, RAO C, MATHERS C D, HANSELL A L, HELD L S, SCHMID V, BUIST S: Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur. Respir. J* 27: 397 (2006)

- MACNEE W:** Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur. J Pharmacol.* 429: 195 (2001)
- MACNEE W:** Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac. Soc.* 2: 50 (2005)
- MATTSON M E, POLLACK E S, CULLEN J W:** What are the odds that smoking will kill you? *Am J Public Health.* 77: 425 (1987)
- MOLLER A M, VILLEBRO N, PEDERSEN T, TONNESEN H:** Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial. *Lancet.* 359: 114 (2002)
- MURRAY C J, LOPEZ A D:** Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 349: 1436 (1997)
- NAGAI S, HOSHINO Y, HAYASHI M, ITO I:** Smoking-related interstitial lung diseases. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 6: 415 (2000)
- NEWCOMB P A, CARBONE P P:** The health consequences of smoking. *Cancer. Med. Clin. North. Am.* 76: 305 (1992)
- NUORTI J P, BUTLER J C, FARLEY M M, HARRISON L H, MCGEER A, KOLCZAK M S, BREIMAN R F:** Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *N. Engl. J. Med.* 342: 681 (2000)
- PARKER C M, VODUC N, AARON S D, WEBB K A, O'DONNELL D E:** Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 26: 420 (2005)
- PARROTT S, GODFREY C, RAW M, WEST R, McNEILL A:** Guidance for commissioners on the cost effectiveness of smoking cessation interventions. Health Educational Authority. *Thorax.* 53 Suppl 5 Pt 2: S1 (1998)
- PETO R, DARBY S, DEO H, SILCOCKS P, WHITLEY E, DOLL R:** Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ.* 321: 323 (2000)
- PETRUZZELLI S, PUNTONI R, MIMOTTI P, PULERA N, BALIVA F, FORNAI E, GIUNTINI C:** Plasma 3-nitrotyrosine in cigarette smokers. *Am J Respir. Crit. Care Med.* 156: 1902 (1997)
- PROCTOR R N:** The global smoking epidemic: a history and status report. *Clin. Lung Cancer* 5: 371 (2004)
- RAHMAN I:** Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms. *Cell Biochem. Biophys.* 43: 167 (2005)
- RAUPACH T, SCHAFER K, KONSTANTINIDES S, ANDREAS S:** Secondhand smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm. *Eur. Heart. J.* 27: 386 (2006)
- RENNARD S I, VESTBO J:** COPD: the dangerous underestimate of 15%. *Lancet.* 367: 1216 (2006)
- RYU J H, COLBY T V, HARTMAN T E, VASSALLO R:** Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review. *Eur. Respir. J.* 17: 122 (2001)
- SAETTA M, TURATO G, MAESTRELLI P, MAPP C E, FABBRI L M:** Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir. Crit. Care Med.* 163: 1304 (2001)
- SAMET J M:** Health benefits of smoking cessation. *Clin. Chest. Med.* 12: 669 (1991)
- SCANLON P D, CONNETT J E, WALLER L A, ALTOSSE M D, BAILEY W C, BUIST A S:** Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am J Respir. Crit. Care Med.* 161: 381 (2000)
- SHAPIRO S D, INGENITO E P:** The pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: advances in the past 100 years. *Am J Respir. Cell Mol Biol* 32: 367 (2005)
- SILVERMAN E K, PALMER L J, MOSLEY J D, BARTH M, SENTER J M, BROWN A, DRAZEN J M, KWIAKOWSKI D J, CHAPMAN H A, CAMPBELL E J, PROVINCE M A, RAO D C, REILLY J J, GINNS L C, SPEIZER F E, WEISS S T:** Genomewide linkage analysis of quantitative spirometric phenotypes in severe early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Hum. Genet.* 70: 1229 (2002)
- SIMMONS M S, CONNETT J E, NIDES M A, LINDGREN P G, KLEERUP E C, MURRAY R P, BJORNSON W M, TASHKIN D P:** Smoking reduction and the rate of decline in FEV(1): results from the Lung Health Study. *Eur. Respir. J.* 25: 1011 (2005)
- SMITH L E, DENISENKO M F, BENNETT W P, LI H, AMIN S, TANG M, PFEIFER G P:** Targeting of lung cancer mutational hotspots by polycyclic aromatic hydrocarbons. *J Natl Cancer Inst.* 92: 803 (2000)
- Smoking and Health:* Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Health Service (1964). (vol. PHS Publication No1103). Atlanta GA: U. S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Center for Disease Control
- SPIRO S G, PORTER J C:** Lung cancer – where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir. Crit. Care Med.* 166: 1166 (2002)
- STEIN M D, WEINSTOCK M C, HERMAN D S, ANDERSON B J:** Respiratory symptom relief related to reduction in cigarette use. *J. Gen. Intern. Med.* 20: 889 (2005)
- STOLLER J K, ABOUSSOUAN L S:** Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet.* 365: 2225 (2005)
- TAGER I B, SPEIZER F E:** Risk estimates for chronic bronchitis in smokers: a study of male-female differences. *Am Rev. Respir. Dis.* 113: 619 (1976)
- THOMSON N C, CHAUDHURI R, LIVINGSTON E:** Asthma and cigarette smoking. *Eur. Respir. J.* 24: 822 (2004)
- VINEIS P, AIROLDI L, VEGLIA F, OLGATI L, PASTORELLI R, AUTRUP H, DUNNING A, GARTE S, GORMALLY E, HAINAUT P, MALAVEILLE C, MATULLO G, PELUSO M, OVERVAD K, TJONNELAND A, CLAVEL-CHAPELON F, BOEING H, KROGH V, PALLI D, PANICO S, TUMINO R, BUENO-DE-MESQUITA B, PEETERS P, BERGLUND G, HALLMANS G, SARACCI R, RIBOLI E:** Environmental tobacco smoke and risk of respiratory cancer and chronic obstructive pulmonary disease in former smokers and never smokers in the EPIC prospective study. *BMJ.* 330: 277 (2005)
- VINEIS P, ALAVANJA M, BUFFLER P, FONTHAM E, FRANCESCHI S, GAO Y T, GUPTA P C, HACKSHAW A, MATOS E, SAMET J, SITAS F, SMITH J, STAYNER L, STRAIF K, THUN M J, WICHMANN H E, WU A H, ZARIDZE D, PETO R, DOLL R:** Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. *J Natl Cancer Inst.* 96: 99 (2004)
- VON ESSEN S, WEST W, SITORIUS M, RENNARD S I:** Complete resolution of roentgenographic changes in a patient with pulmonary histiocytosis X. *Chest.* 98: 765 (1990)
- WAGENA E J, VAN DER MEER R M, OSTELO R J, JACOBS J E, VAN SCHAYCK C P:** The efficacy of smoking cessation strategies in people with chronic obstructive pulmonary disease: results from a systematic review. *Respir. Med.* 98: 805 (2004)
- WEDZICHA J A:** Exacerbations: etiology and pathophysiologic mechanisms. *Chest.* 121: 136S (2002)
- WHO (2006):** *OECD Reviews of Health Systems Switzerland*
- WINGO P A, RIES L A, GIOVINO G A, MILLER D S, ROSENBERG H M, SHOPLAND D R, THUN M J, EDWARDS B K:** Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1996, with a special section on lung cancer and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst.* 91: 675 (1999)
- WISTUBA I I:** Genetics of preneoplasia: lessons from lung cancer. *Curr. Mol. Med.* 7: 3 (2007)
- WYNDER E L, GRAHAM E A:** Etiologic factors in bronchiogenic carcinoma with special reference to industrial exposures; report of eight hundred fifty-seven proved cases. *A. M. A. Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 4: 221 (1951)
- XU X, DOCKERY D W, WARE J H, SPEIZER F E, FERRIS B G Jr:** Effects of cigarette smoking on rate of loss of pulmonary function in adults: a longitudinal assessment. *Am Rev. Respir. Dis.* 146: 1345 (1992)