

Z Zakładu Anatomii Patologicznej Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Lublinie
Kierownik: prof. dr med. Stanisław Mahrburg

Stanisław MAHRBURG

**Badania anatomiczno-patologiczne nad zmianami
w tkance płucnej myszy po wdychaniu dymu tytoniowego**

**Анатомо-патологические исследования над изменениями
в легочной ткани мышей вследствие продолжительного
вдыхания табачного дыма**

**Anatomopathological Investigations on Changes in the Lung Tissue
of Mice after Inhalation of Tobacco Smoke**

Narastająca w ostatnich dziesiątkach lat zachorowalność na raka płuc, szczególnie w krajach przemysłowych (Anglia, Holandia, Stany Zjednoczone A. P.), znajduje potwierdzenie w danych statystycznych i pobudza do szukania przyczyn tego zjawiska.

Dane statystyczne Marusa, Dorena i innych wskazują, że śmiertelność z powodu raka płuc w ostatnim dziesięcioleciu zwiększyła się w Danii o 78%, w Norwegii o 83%, w Kanadzie o 132%, w Szwecji o 223%. W latach 1933—1948 śmiertelność mężczyzn, powiększyła się sześciokrotnie, przy czym w środowiskach miejskich rak płuc występuje o 60% częściej niż w środowiskach wiejskich.

Badania podjęte w kierunku wykrycia przyczyn tego zjawiska nie pozwalają wątpić, że dominującą rolę odgrywa w nim czynnik zewnętrzny. Obserwacje kliniczne poparte ankietami potwierdzają przypuszczenia, że rak płuc o wiele częściej występuje u palaczy tytoniu. Zwrócono więc uwagę na działanie dymu tytoniowego i ciał chemicznych zawartych w tytoniu i jego spalinach jako czynnika rakotwórczego.

Dla głębszego poznania patogenezy i histogenezy raka płuc, podjęto doświadczenia w kierunku wywołania sztucznych nowotworów u białych myszy. Jakkolwiek porównywanie patogenezy pierwotnego nowotworu płuc u myszy i nowotworów człowieka może budzić zastrzeżenia, jednak obserwacja zjawisk, zachodzących w tkankach płucnych zwierzęcia pod

wpływem sztucznej inhalacji dymem tytoniowym, może częściowo ułatwić obranie kierunku rozumowania przyczynowego i wyprowadzenia wniosków o stosunku tych zjawisk.

Obserwacje doświadczalne nad wpływem dymu tytoniowego na drogi oddechowe są nieliczne, a wyniki ich nikłe. J. M. Essenberg (1952) stosował na myszach o wysokiej zapadalności na gruczolaki płuc silne stężenie dymu tytoniowego i stwierdził zwiększenie częstotliwości powstawania nowotworów. Inni badacze jak Campbell i Lorenz obserwowali zjawisko podobne, lecz w słabszym nasileniu.

Wright zadymiał 80 myszek dymem tytoniowym o koncentracji 0,08 mg dymu na 1 litr powietrza pięć razy tygodniowo po 20 minut. Część zwierząt padła w pierwszych tygodniach doświadczenia, 34 myszy przeżyło okres 3—15 miesięcy. Autor podaje, że średnia zapadalność na nowotwory w grupie zadymianych zwierząt jest większa niż w grupie kontrolnej. Podobne doświadczenia w innych przypadkach nie dawały pozytywnych wyników.

Jednym z ciał rakotwórczych zawartych w dymie tytoniowym jest arsenik. Jakkolwiek obserwowano powstawanie raka oskrzeli u robotników zatrudnionych w przemyśle, jednak ilość arszeniku zawarta w dymie tytoniowym, nawet w dużym stężeniu dymu, jest bardziej nikła, niż ta, z jaką ma styczność robotnik fabryczny. Na to zagadnienie ciekawie światło rzucają dane sekcyjne w Stambule: rak płuc stanowi tam znaczną większość schorzeń nowotworowych, pomimo że tytoń turecki prawie nie zawiera arszeniku (Daff). Drugą substancją rakotwórczą ustaloną w dymie tytoniowym jest benzopiren. Cooper i Lindsey wykryli w smole po spaleniu 100 cygaretek 10,2 mg antracenu, 9,0 mg pirenu i 3,4 mg benzopirenu. Jakkolwiek benzopiren bezwątpienia jest silnym środkiem rakotwórczym, jednak do dziś nie posiadamy bezpośrednich dowodów, że działa on wybiórczo na błonę śluzową oskrzeli. W dymie tytoniowym benzopiren może być zawarty w stanie rozpuszczonym i w tej postaci jest on może bardziej czynny. Możliwe jest też, że w spalinach tytoniowych istnieje jakaś nieznaną jeszcze substancja, w każdym razie wysoka śmiertelność na raka płuc, robotników gazowych, narażonych na działania benzopirenu, przemawia za działaniem szkodliwym tej substancji na błonę śluzową oskrzeli. Mulvaney (1953) podaje, że w dymie tytoniowym może być czynny potas w charakterze naturalnego izotopu. Przeciętnie jedna cygaretką ma zawierać 24 mg potasu. Wątpić należy, by minimalne dawki izotopu mogły mieć znaczenie biologiczne.

Przypuszczano również, że sam dym tytoniowy nie działa rakotwórczo, lecz może stać się aktywatorem innych substancji zawartych w po-

wietrzu. Metody szybkiego wywoływania nowotworów płuc za pomocą rakotwórczych czynników (węglowodorów) u wrażliwych szczepów myszy, pozwoliły obserwować początkowe okresy nowotworów występujące w pierwszych 2 tygodniach. Zmiany polegały na rozroście komórek wyściełających pęcherzyki płucne położone poza drobnymi oskrzelikami. Pojedyncze komórki stają się większe, układają się w grupy oraz zaczynają przenikać do światła pęcherzyków. W dalszym rozwoju z komórek zaczynają wytwarzać się wysepki, w komórkach zwiększa się ilość figur podziału jąder. Doświadczalnie stwierdzono, że nowotwory płuc u myszy powstają z nabłonków pęcherzyków płucnych. Histogeneza komórek, z których rozwijają się nowotwory płucne nie jest ustalona i zależy od wyjaśnienia genezy nabłonków pęcherzyków płucnych.

S z a b a d opisuje najwcześniejsze okresy wytwarzania się gruczolaków płuc. Początkowo obserwuje się nieduże skupienia olbrzymich komórek pochodzących z nabłonka pęcherzyków. Komórki nabłonka są powiększone, zaródź ich obrzmiała, jądra hiperchromatyczne. Takie „mikroskopowe nowotwory” nie mają budowy gruczolowej. Przy tym autor w przypadkach swych nie stwierdził cech zapalnych.

Umiejscowienie nowotworu pod opłucną, zdaniem S z a b a d a, można tłumaczyć wzmożoną aktywnością przemiany materii komórek położonych pod opłucną, znajdujących się pod wpływem procesów wsysania opłucnej.

Pierwotne nowotwory płuc u myszy mogą powstawać spontanicznie, możemy wywoływać je również czynnikami rakotwórczymi. Te nowotwory stanowią ciekawy przyczynek do badań w kierunku ustalenia oddziaływania zewnątrz i wewnątrzpochodnych czynników. Powyższe obserwacje mogą nasuwać przypuszczenie, że nowotwory mogą powstawać w wyniku krążenia substancji rakotwórczych w ustroju i bezpośredniego ich działania na poszczególne tkanki i narządy. S z a b a d także podaje, że wprowadzając ciała rakotwórcze zwierzęciu różnymi drogami, obserwował powstawanie nowotworów płuc nie rzadziej niż w 25% przypadków. W zmniejszonej dawce czynnika rakotwórczego w miejscu jego zastosowania (skóra) nowotworu nie otrzymano, a nowotwory płuc występowały w tej samej ilości. Z tego wynika, że dla wywołania gruczolaków płuc potrzebna jest mniejsza ilość czynnika rakotwórczego niż dla wywołania np. raka skóry u tegoż zwierzęcia (myszy). Według S z a b a d a trudno jest przypuszczać, by istniała możliwość łączenia się substancji rakotwórczych egzogennych i endogennych, ich krążenia w ustroju, przenikania do płuc i następczego wywoływania raka płuc.

Trudno też zgodzić się z C a m p b e l l e m, że w genezie wywołanych gruczolaków płuc u myszy, drogą wprowadzenia substancji rakotwórczych

pod skórę lub do jamy brzusznej, decydującą rolę odgrywają jakieś nieznane aerogenne czynniki swoiste. Nie można jednak przeczyć, że wprowadzanie do organizmu myszy, rakotwórczej substancji przez drogi oddechowe, nie może wywołać nowotworu. Dalsze doświadczenia Campbell'a, które polegały na inhalowaniu przez myszy pyłu ulicznego oczyszczonego od benzolu, co zwiększało częstość występowania gruczolaków płuc, nie mogą być dowodem przekonującym, że usunięcie benzolu powoduje równoczesne usunięcie wszystkich pierwiastków rakotwórczych. Badania te wskazują z jak wielką ostrożnością należy oceniać rolę aerogennych substancji w patogenezie raka również u człowieka.

Doświadczenie nasze miało na celu ustalenie, czy dym od powszechnie używanych cygaretek do palenia, wdychany przez myszy wywołuje zmiany w tkance płucnej. Jeżeli zaś zmiany zachodzą, to jakiego są one charakteru w różnych okresach zadymiania, czy będą to zmiany zapalne (ostre, podostre), wysiękowe, czy też może o cechach wytwórczych?

Nie było naszym zamiarem wywoływanie nowotworów płuc, gdyż charakter i warunki doświadczenia nie odpowiadały temu zadaniu, ani co do czasu jego stosowania, ani też co do dawkowania środka drażniącego.

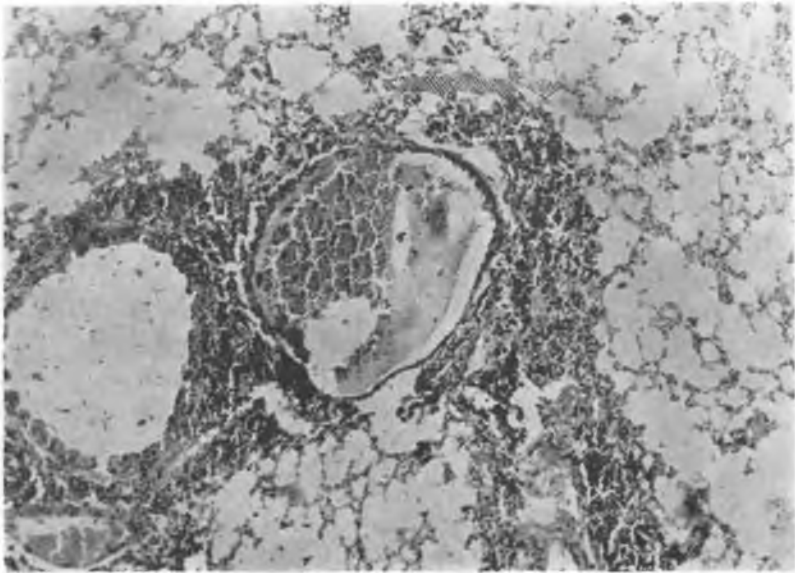
Doświadczenia nasze miały następujący przebieg: w hermetycznym kloszu o pojemności 90 cm³ przez specjalny otwór był wpuszczany dym za pomocą pompki, przeciętnie z 1—1,5 papierosa „sport”. W górnej części klosza był otwór dla dopływu powietrza. W kloszu umieszczono dwie klatki ażurowe druciane, a w nich po 25 białych myszek własnego chowu. Do doświadczenia były wzięte samce i samice w równej ilości, przeciętny wiek myszy 8—10 miesięcy. Myszy były utrzymywane w zadymionym powietrzu po 20—25 minut. Zadymianie przeprowadzono 4 razy dziennie w równych odstępach czasu. W celu zbadania wpływu długości czasu ekspozycji na powstawanie zmian, 10 myszy zadymiano przez 100 dni, resztę 40 myszy przez 150 dni.

W pierwszych dniach od początku zadymiania, myszki były niespokojne, biegały po klatce, szukając świeżego powietrza, pod koniec seansu zadymiania uspokajały się. W okresie późniejszym przeprowadzanego doświadczenia, to znaczy po 100 dniach, myszki robiły wrażenie zmęczonych, słabiej reagowały na dym, były apatyczne i w złym stanie odżywienia.

Po okresie doświadczenia wszystkie myszki były dekapitowane i poddane sekcji, a tkankę płucną badano histologicznie. Z każdego płuca pobrano po kilka wycinków. Stosowano metodę parafinową, barwienie hematoksyliną i eozyną.

U myszek pierwszej grupy doświadczalnej (10 myszek), zadymianych przez 100 dni, płuca na sekcji wykazywały nieznaczne przekrwienie, u myszek grupy drugiej, zadymianych przez 150 dni, płuca nie wykazywały zmian, za wyjątkiem 3 przypadków, w których stwierdzono w płucach drobne ogniska zapalne, w jednym przypadku stwierdzono krwotoczny zawał płuca, w 2 przypadkach miejscową rozedmę płuca. U kilku myszek stwierdzono pasożyty wątroby.

Badania histologiczne pierwszej grupy potwierdziły obrazy sekcyjne. Naczynia krwionośne śródmiąższu płucnego były rozszerzone, obficie wypełnione krwią. Drobne naczynia krwionośne ścian pęcherzyków płucnych były szeroko rozwarłe. W kilku przypadkach stwierdzono dość obfite nacieki okrągłokomórkowe dookoła naczyń i pojedynczych oskrzeli (ryc. 1).

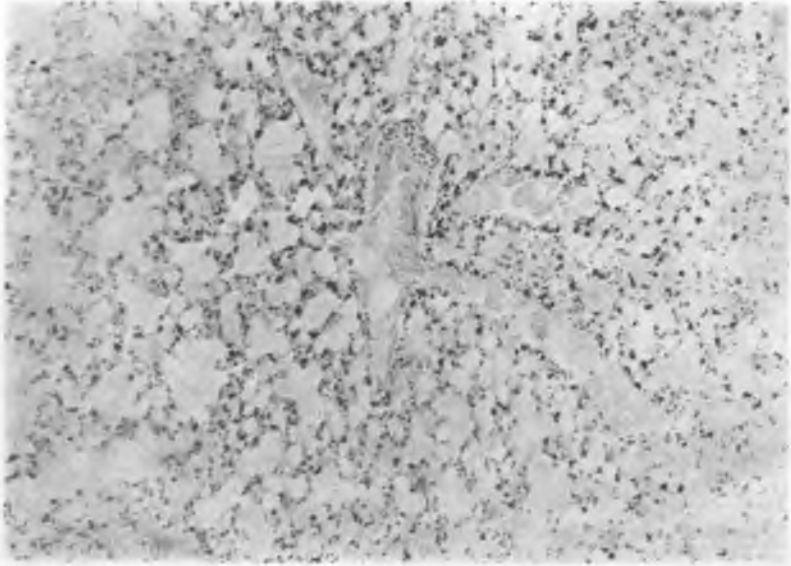


Ryc. 1. Dookoła rozszerzonych naczyń oraz oskrzeli widoczne rozległe nacieki okrągłokomórkowe. Barw: H + E. C. Zeiss Ok. 7 obj. 20.
 Around the dilated vessels and bronchi, extensive round-cell infiltrations are seen. Staining: H + E. Zeiss, oc. 7, obj. 20.

W niektórych przypadkach ściany drobnych oskrzeli wykazywały obrzęk błony śluzowej i podśluzowej z dobrze zachowanym nabłonkiem. W 5 przypadkach pierwszej grupy w preparatach histologicznych zwraca uwagę duża ilość brunatnego barwnika. Barwnik ten jest rozproszony w postaci bezkształtnych ziaren lub bryłek w obrębie nabłonków pęcherzyków płucnych, częściowo w tkance śródmiąższowej płuca. Odnosi się wrażenie, że barwnik powstał z rozpadłych krwinek czerwonych, przeważnie rozproszonych pozanaczyniowo, natomiast krew zawarta w naczyniach nie wykazuje rozpadu i obecności barwnika. Wymieniony barwnik nie daje odczynu na hemosyderynę (ryc. 2).

Niezależnie od rozproszonego barwnika, w większości przypadków pierwszej grupy myszek można było obserwować drobne ogniskowe wy-

naczynienia w obrębie komórek nabłonków pęcherzyków, całych pęcherzyków lub ich grup. Drobne wynaczynienia zawierały bądź dobrze zachowane krwinki czerwone, bądź też ulegały rozpadowi, pozostawiając po sobie barwnik w postaci okruszyn aż do drobnego pyłu. Wynaczynienia były rozmieszczone w płucu nierównomiernie, w jednych przypadkach bardziej obficie, w innych mniej; nie ma też różnicy w ich rozmieszczeniu w okolicach brzeżnych czy wnękowych (Ryc. 3).



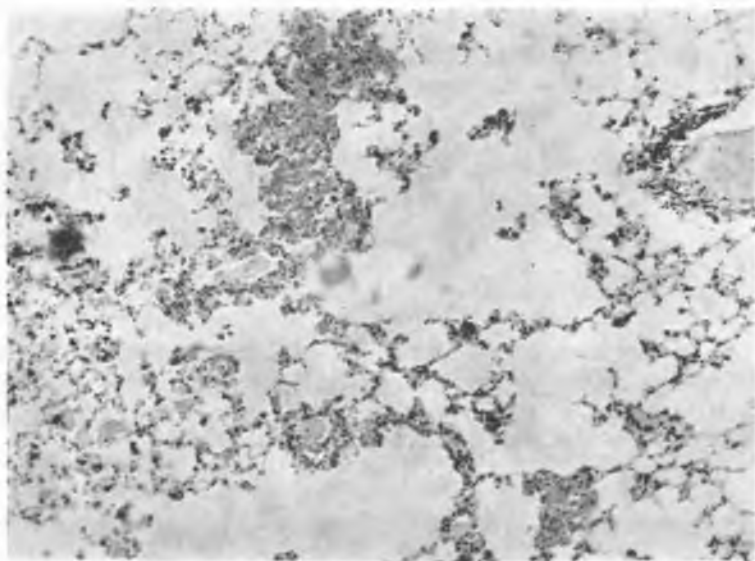
Ryc. 2 Ciemnobrunatny barwnik obficie odkłada się w postaci drobnych ziaren w komórkach nabłonka pęcherzyków płucnych, śródbłónkach naczyń oraz komórkach tkanki śródmiąższowej. Barw. H + E, Zeiss Ok. 7, obj. 10.

Dark-brown pigment copiously deposited as minute grains in the cells of the epithelium of air-cells, of the endothelium of vessels, and of the parenchymal tissue. Staining: H + E. Zeiss, oc. 7, obj. 10.

Obrazy histologiczne tkanki płucnej myszek, które były dłużej zadytmiane (150 dni) wykazywały przeważnie obrazy odmienne. Rozproszony barwnik można było obserwować w znacznie mniejszych ilościach, niż w grupie pierwszej i w nielicznych przypadkach. W większości przypadków tej grupy nie obserwowano cech przekrwienia i obrzęku. W niektórych przypadkach ściany pęcherzyków płucnych wykazywały zgrubienie oraz jednolitą zatartą budowę (homogenizacja).

W grupie tej zwracają uwagę obrazy wskazujące na przetwarzanie barwnika przez elementy komórkowe tkanki płucnej oraz na zmiany tych elementów. Widać dużo komórek przeładowanych barwnikiem. W różnych miejscach tkanki płucnej widoczne są liczne drobne wyna-

czynienia, opisane już w grupie uprzedniej, a występujące tu obficie. Nie spotkamy tu ani cech zapalnych, ani oznak przebytego zapalenia, natomiast wyraźnie zaznaczone są zmiany samych komórek. Komórki nabłonka zmieniają kształt, w wielu miejscach stają się większe, jakby napęczniałe z jasną zarodnią o konturach wielobocznych, lub okrągłych, o jądrach piknotycznych. W paru przypadkach komórki skupiają się przeważnie w okolicy opłucnej (ryc. 4).



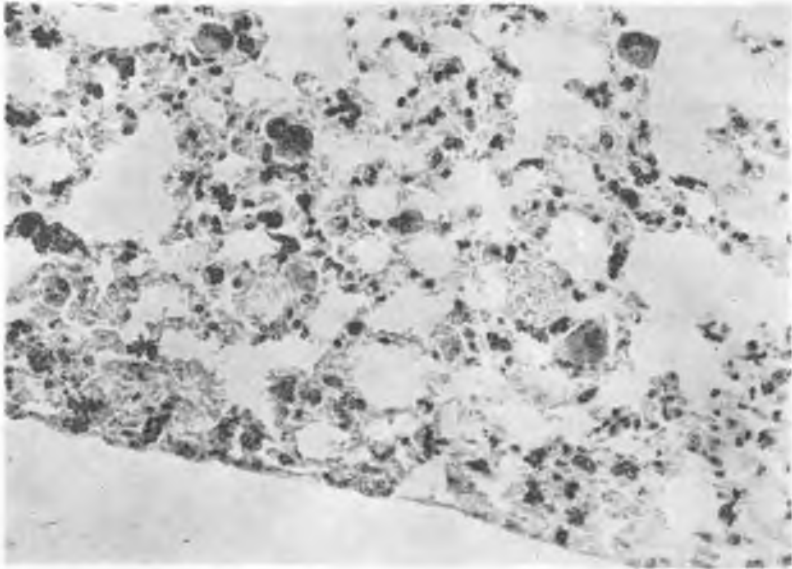
Ryc. 3. Wśród pęcherzyków płucnych widoczne większe i mniejsze wynaczynienia zawierające barwnik. Barw. H + E, Zeiss Ok. 7. Obj. 10.

Among air-cells, there are seen larger and smaller extravasations containing pigment. Staining: H + E. Zeiss, oc. 7, obj. 10.

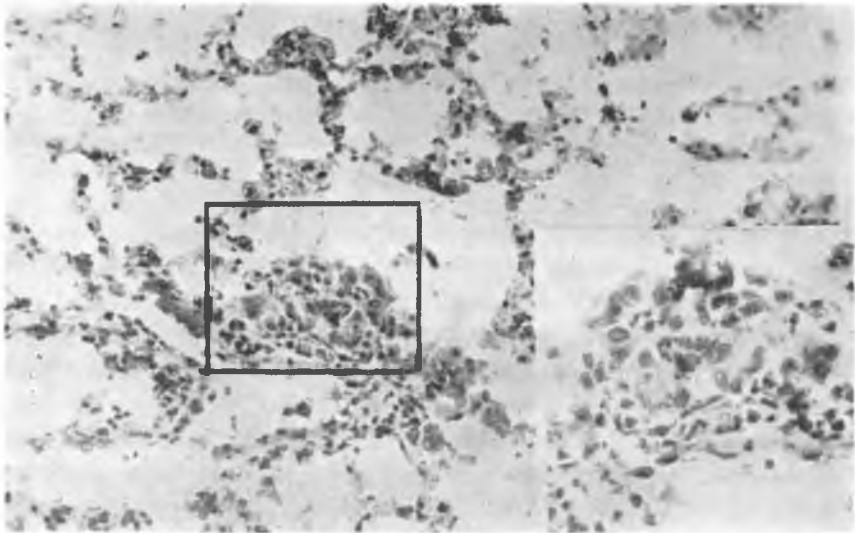
W niektórych miejscach komórki nabłonków układają się w nieduże skupienia i wykazują cechy rozplemu — szczególnie wyraźnie zaznacza się to w świetle pęcherzyków płucnych, które zostają częściowo wypełnione rozrastającym się i zmienionym nabłonkiem. W preparatach tej grupy nie obserwuje się zmian ze strony oskrzeli, nawet cechy nieżyty są nikłe (ryc. 5).

Całokształt zmian tkanki płucnej po dłuższym okresie zadymiania polega na dalszym rozpadzie krwinek czerwonych z wytwarzaniem barwnika oraz na zmianach komórek nabłonka pęcherzyków płucnych, a nawet komórek tkanki śródmiąższowej płuca.

Obrazy histologiczne tej grupy doświadczalnej zwracają na siebie uwagę brakiem cech zapalnych lub oznak przebytego zapalenia, którego moglibyśmy oczekiwać w wyniku długotrwałego drażnienia tkanki płuc-



Ryc. 4. Liczne zmienione komórki nabłonka pęcherzyków płucnych układają się przeważnie w okolicy opłucnej. Barw. H + E, Zeiss Ob. 7, Ok. 20.
 Numerous altered cells of the epithelium of air-cells, occurring chiefly in the vicinity of the pleura. Staining: H + E. Zeiss, oc. 7, obj. 20.



Ryc. 5. Komórki nabłonków pęcherzyków płucnych są w stanie rozplemu i wkraczają do światła pęcherzyków. Barw. H + E. Zeiss Ok. 7, Obj. 60.
 Cells of the epithelium of air-cells in state of germination and entering the lumen of air-cells. Staining: H + E. Zeiss, oc. 7, obj. 60.

nej dymem. Trudno jest ustalić istotę zmiany w układzie najdrobniejszej sieci naczyń płucnych, dlatego w nich odbywa się rozpad czerwonych krwinek, dlatego rozpadu tego nie obserwujemy w naczyniach średnich i większych. Może decyduje tu wpływ czynnych elementów mezenchymalnych, jakimi są komórki nabłonka pęcherzyków płucnych, śródbłoki naczyń włosowatych oraz komórki przegród pęcherzykowych. Nie mniej godny uwagi jest proces wchłaniania i przetrawiania barwnika przez wymienione komórki z jednocześnie zachodzącymi w nich zmianami. Mimo że badania nasze nie pozwoliły ustalić stosunku i zależności pomiędzy zmiennością komórek i procesem wchłaniania barwnika, to jednak związek taki jest bardzo możliwy.

Ponieważ histogeneza komórek nabłonków pęcherzyków płucnych nie jest ostatecznie znana, trudno jest wyprowadzać wnioski co do istoty obserwowanych zmian, zdaje się jednak nie ulegać wątpliwości wrażliwość elementów komórkowych i ich zdolność przemian bioplastycznych i wytwórczych. Nie posiadamy podstaw, abyśmy mogli uznać przemiany komórek nabłonka pęcherzyków płucnych za nowotworowe, obserwacje jednak wskazują, że mamy do czynienia z charakterem zmian wytwórczych. Zwróciło również naszą uwagę, że opisane zmiany w okresach późniejszych zadymiania były pozbawione tła zapalnego. Obrazy histologiczne przemawiałyby za krwiopochodnym charakterem zmian i przypuszczać by można, że na zmiany w naczyniach włosowatych i na powstanie barwnika krwi, w naszych przypadkach, miały wpływ substancje zawarte we wchłanianym dymie.

Reasumując wyniki naszych badań oraz zestawiając je z otrzymanymi wynikami sztucznego wywoływania nowotworów płuc u myszy, nasuwają się refleksje, pozwalające mniemać, że obserwowane przez nas zmiany mogą wytwarzać tło dla rozwoju sprawy nowotworowej. Nie znaczy to, abyśmy sądzili, że dłuższy okres naszego doświadczenia mógł dać w 100% nowotwory, lecz znaczy, że tak jak szereg czynników drażniących tkanki może stać się przyczyną procesów przewlekłych, wytwórczych, tak również stany wywołane podrażnieniem tytoniowym mogą wytworzyć podłoże do stanów przedrakowych płuc u myszy.

Celowe jest podjęcie dalszych badań w tym kierunku. Ustosunkowując się krytycznie do naszych doświadczeń, stwierdzamy, że jakkolwiek warunki doświadczenia w pełni nie odpowiadały wchłanianiu dymu u palaczy, gdyż podawaliśmy myszkom dym stężony, jednak uwidoczniły one charakter zmian w płucach myszy pod wpływem działania dymu tytoniowego. Z tego punktu widzenia badania nasze pozwalają na wyprowadzenie następujących wniosków:

1. Krótki okres wdychania dymu tytoniowego przez myszki może wywołać w tkance śródmiąższowej płuca odczyn zapalny, często przemijający.

2. Po pierwszych tygodniach wdychania dymu przez myszy, można obserwować odkładanie się dużej ilości barwnika krwiopochodnego w tkance śródmiąższowej i w nabłonkach pęcherzyków płucnych.

3. Wyłania się zagadnienie wpływu substancji zawartych w dymie tytoniowym na układ krwionośny tkanki płucnej.

4. Zaznacza się wyraźnie różnica w obrazach histologicznych okresów krótkiego i dłuższego wdychania dymu przez myszkę.

Po okresie dłuższym obserwowano:

- a) brak odczynu zapalnego oraz obrazów przemawiających za przebytym zapaleniem,
- b) występowanie drobnych wynaczynień w mięszu płucnym z rozpadem krwinek czerwonych,
- c) przekształcanie się komórek nabłonków pęcherzyków płucnych, ich rozplem i wrastanie do światła pęcherzyków płucnych.

P I Ś M I E N N I C T W O

1. Campbell J. A.: Brit. Med. J. (179—183), 1943, 2. Cooper R. J., Lindsey A. J., Walter R. E.: Chem. Industr. s. 1418. 1954, 3. Essenberg J. M.: Science, 116, 561—562, 1952, 4. Lewis Bremer J.: A Text-Book of histology. Philadelphia-Toronto, 1946, 5. Lorenz E., Stewart H., Daniel L.: Cancer Research, 3, 123, (1943), 6. Mulvaney D. K.: Lancet, 2, 205, 1953, 7. Daff N. E., Kennaway: Brit. J. Cancer, 5, 1—20, 1951, 8. Szabad M.: Oczerki eksperymentalnoj onkologii, s. 365—377. 1947, 9. Fischer W.: Krebsfragen Monogr. Jena 1949.

Р Е З Ю М Е

Автор произвел экспериментальные исследования над влиянием дыма, происходящего от курения повсеместно употребляемых папиросок, на легочную ткань мышей. Для этой цели мыши задымались табачным дымом в герметически закрытом колпаке четыре раза в день в течение 20—25 минут. Десять мышей задымались в течение 100 дней, сорок мышей в течение 150 дней. В результате произведенных исследований автором установлено, что: 1) сравнительно кратковременное вдыхание табачного дыма может вызвать в паренхиматозной ткани легких воспалительную реакцию, нередко скоро проходящую, 2) по истечении первых недель наблюдается откладывание большого количества кровяного пигмента в паренхиматозной ткани и в эпителиальных клетках легочных альвеол, 3) возникает вопрос, какое влияние оказывают вещества содержащиеся в табачном дыме на кровеносную систему легочной ткани, 4) зарисовывается отчетливая разница в гистологических картинах при кратковременном и более продолжительном вдыхании дыма. В случае более длительного задымения наблюдались: а) отсутствие воспалительной реакции (выступление мелких кровоизлияний в легочной паренхиме), б) преобразование эпителиальных клеток легочных альвеол, их размножение и тенденция к прониканию в просвет легочных альвеол.

О В Ъ Я С Н Е Н И Я К Р И С У Н К А М

- Рис. 1. Вокруг расширенных сосудов, а также вокруг бронхов видны обширные круглоклеточные отёки. Окр. Н + Е. С. Zeiss ок. 7 объект. 20
- Рис. 2. Темнобурый пигмент в избытке откладывается в виде маленьких зерен в клетках эпителия легочных альвеол, эндотелия сосудов, а также в клетках паренхиматозной ткани. Окр. Н + Е. Zeiss ок. 7 объект. 10
- Рис. 3. Среди легочных альвеол видны большие и меньшие кровоизлияния, содержащие пигмент. Окр. Н + Е. Zeiss ок. 7 объект. 10
- Рис. 4. Многочисленные преобразованные клетки эпителия легочных альвеол собираются преимущественно в области плевры. Окр. Н + Е Zeiss ок. 7. Объект. 20
- Рис. 5. Клетки эпителия легочных альвеол находятся в фазе размножения и проникают в просвет альвеол, Окр. Н + Е. Zeiss ок. 7 объект. 60

SUMMARY

The author carried out experimental investigations on the influence of the smoke from the commonly used cigarettes on the lung tissue of mice. The mice were fumigated in an air-tight glass bell four times a day, 20 to 25 minutes each time. 10 animals were subjected to fumigation for 100 days, 40 animals for 150 days.

On the strength of the obtained results the author found that 1. tobacco smoke when inhaled for a short period of time can produce in the parenchymal tissue of the lung an inflammatory reaction, often of a transient character. 2. After the first weeks there is observed a deposition of a great quantity of blood-derived pigment in parenchymal tissue and epithelium of the air-cells. 3. There arises the question of the influence of substances contained in tobacco smoke on the circulatory system of the lung tissue. 4. There is a marked difference in the histological picture between short and long periods of smoke inhalation. Longer periods are characterized by a) absence of inflammatory reaction, b) occurrence of small extravasations in the lung parenchyma, c) transformation of the cells of the epithelium of air-cells, their germination, and tendency to penetrate into the lumen of air-cells.