

Die toxische Wirkung von Zigarettenadditiven. Das Philip Morris
Projekt Mix auf dem Prüfstand: eine Analyse von Dokumenten, die als
Folge von Haftungsklagen herausgegeben wurden

Ergänzender Text

Marcia S. Wertz, PhD RN

Thomas Kyriss, MD

Suman Paranjape, PhD, MPH

Stanton A. Glantz, PhD

PLoS Medicine 8(12): e1001145 doi: 10.1371/journal.pmed.1001145

Tabelle S-1. Kombinierte Liste für die Analyse von Rauchinhaltsstoffen der CPSC, IARC und aus Projekt MIX

1,1-Dimethylhydrazin	Benzo[c]phenanthren	NAB *
1,3-Butadien (µg/cig) *	Benzo[c]pyren	Naphthalin†
1,4-Dimethylphenanthren	Benzo[ghi]perylen†	NAT *
1-Methylchrysen	Bernsteinsäure	NDBA
1-Methylphenanthren	Blei (ng/cig) *	NDEA
1-Naphthylamin	Cadmium *	NDELA *
2,3-dimethylmaleicanhydrit	Captan	NDMA *
2-Cresol	Carbazol	NDPA
2-Methylchrysen	Catechol *	NEMA
2-Methylfluoranthren	Cholesterin	Nickel *
2-Nnaphthylamin	Chrom *	Nikotin *
2-Nitropropan	Chrysen *	N-Nitroso-N-methylethylamin
3- und 4-Kresol	Coronen	NNK *
3- und 4-Methylcatechol	Crotonaldehyd	NNN *
3-Methylchrysen	Cumarin	N-phenyl-2-naphthylamin
3-Methylfluoranthren	Cyanwasserstoff *	NPPI
3-Methylpyridin	DDT	NPY *
4-Aminobiphenyl	Dibenz [a,h] acridin	Ortho-anisidin
4-Methylchrysen	Dibenz [a,j] acridin *	O-cresol†
5-Methylchrysen *	Dibenz[-]anthracen *	O-toluidine
6-Methylchrysen	Dibenzo [a,e]pyren	P-cresol†
7H-Dibenzo[c,g]carbazol	Dibenzo [a,h]pyren	Perylen
Acenaphthen†	Dibenzo [a,i]pyren	pH Wert
Acenaphthylen†	Dibenzo[a,e]fluoranthren	Phenanthren *
Acetaldehyd *	Endrin	Phenol *
Acetamid	Essigsäure	Propionaldehyd
Aceton	Ethylenoxid	Propylenoxid
Akrolein *	Eugenol	Pyren *
Akrylonitril *	Fluoranthren *	Pyridin
Ameisensäure	Fluoren *	Redox Potential
Ammoniak‡	Formaldehyd *	Resorcin *
Anilin	Hydrazin	Selen
Anthanthren	Hydroquinon *	Stickstoffoxide *
Anthracen *	Indeno [1,2,3-cd]pyren *	Styrol
Arsen *	Isopren (µg/cig) *	Teer
Benz[a]acridin	Kohlenmonoxid *	Toluol *
Benz[a]anthracen *	Malathion	TPM (Rohkondensat)*
Benz[c]acridin	Maleinsäureanhydrid	Triphenylen
Benzen *	Maleinsäurehydrazid	Urethan
Benzo[-] fluoren	M-Cresol†	Vinylchlorid *
Benzo[-]fluoranthren *	Methanol	Wasser *
Benzo[a]pyren *	Methylacrylat	Y-butyrolactose

*Eingeschlossen in Projekt MIX und den Listen der CPSC oder IARC

†Eingeschlossen in Projekt MIX aber nicht in den Listen der CPSC oder IARC

‡Eingeschlossen in Projekt MIX, aber nicht publiziert [1]

Table S-2. 19 Rauchinhaltsstoffe, die nicht in den veröffentlichten Radarplots aufgeführt sind [1]		
Acenaphthalen N* IG2 & IG3	Acenaphthen N IG2 & IG3	Fluoren N IG2
Phenanthren H IG1 & IG3 N IG2	Anthracen H IG1 & IG3 N IG2	Fluoranthren H IG1 & IG3
Pyren H IG1 & IG3	Benz[a]anthracen H IG1 & IG3	Chrysen H IG1 & IG3
Benzo[-]fluoranthren H in allen Gruppen	Indeno [1,2,3-cd]pyren H IG1	Dibenz[-]anthracen
Benzo[ghi]perylen H in allen Gruppen	5-Methylchrysen	Dibenz[a,j]acridin
NDMA	NDELA	Chrom
Nickel		
*zeigt an, dass der Wert im additivhaltigen Rauch statistisch signifikant verändert ist verglichen mit dem Rauch der Kontrollzigarette bezogen auf eine Zigarette (N = niedriger als in Kontrollzigaretten, H = höher als Kontrolle, IG = Zutaten Gruppe) mitgeteilt in der von Rustemeier [1] veröffentlichten Tabelle von 2002.		

Table S-3. Statistisch signifikante toxikologische Veränderungen durch Zigarettenrauch der drei Additivgruppen mit je zwei unterschiedlichen Dosierungen (Nur statistisch signifikante Ergebnisse sind abgebildet.)				
Biologische Parameter	Veröffentlichte Auswertung basierend auf den beobachteten Daten [2] (N=4-14 pro Gruppe†)		Bei Annahme der selben Durchschnittswerte und Standardabweichungen, aber mit N=50 pro Gruppe	
	Männliche Ratten	Weibliche Ratten	Männliche Ratten	Weibliche Ratten
Anteil des Carboxyhämoglobin im Blut (%)			Angestiegen 1N Gefallen 2N 1H	Gefallen in allen Gruppen
Nikotinmetaboliten* im Urin (%) NCOT			Angestiegen 1N Gefallen 1H	Angestiegen 1N 2N 3H
Serumchemie				
Alkalische Phosphatase			Gefallen 2N	Angestiegen 2H
Aspartataminotransferase (AST)				Angestiegen 2H Gefallen 3H
Alaninaminotransferase (ALT)			Gefallen 1H 2H	Angestiegen 2H Gefallen 3N 3H
γGlutamyltransferase (GGT)				Angestiegen 1N 2N 2H 3N
Gesamtcholesterin	Angestiegen 2N 3N 3H		Angestiegen 1N 2N 2H 3N 3H	Angestiegen 3N
Triglyzeride				Angestiegen 1N 2N 2H 3N
Glukose				Gefallen 1H 2N 2H 3N
Harnstoff	Gefallen 3N 3H	Angestiegen 1H 2N	Gefallen in allen Gruppen	Angestiegen in allen Gruppen
Hämatologie				
Erythrozyten			Angestiegen 2N 3N 3H	Angestiegen 1H 2H 3N
Hämatokrit			Angestiegen 1H 2N 3N	Angestiegen 1H 2H 3N
Hämoglobin			Angestiegen 1H 2N 2H 3N 3H	Angestiegen 2H 3N
Thrombozyten			Angestiegen 3H	Angestiegen 1N 2N 3N 3H
Leukozyten			Angestiegen 1N 2H	Angestiegen 1N 2H
Neutrophile				Gefallen 3H
Lymphozyten			Angestiegen 1N 2H 3N 3H	Gefallen 1N 2H
Organgewichte				
Thymus	Angestiegen 1N 1H 2H 3N 3H	Angestiegen 3H	Angestiegen in allen Gruppen	Angestiegen 3H Gefallen 1N
Leber	Angestiegen 2H		Angestiegen 2H 3H	Angestiegen 2N
Nebennieren				Angestiegen 1N 2N 2H
Lungen	Angestiegen 2H		Angestiegen 1H 2N	Angestiegen 1N 1H 2N 3H
Nieren				
Histopathologie der Nase				
<i>Nasenhöhle Level 1</i>				
Hyperplasie von Respir.epithel		Angestiegen 1N	Gefallen 1N 1H 2H	Angestiegen 1N 1H 2N 2H 3N

und der Reservezellen				
Plattenepithelhyperplasie				Angestiegen 3H Gefallen 2H
Gobletzellhyperplasie				Angestiegen 3H
Verlust von Gobletzellen			Angestiegen 1N 1H 2N	Gefallen 2N 2H 3N 3H
<i>Nasenhöhle Level 2</i>				
Hyperplasie von Respir.epithel und der Reservezellen				Angestiegen 2H 3H
Atrophie der Riechschleimhaut	Gefallen 2H	Angestiegen 2N 2H	Gefallen 1N 2H 3N	Angestiegen 1N 1H 2N 2H 3N
Plattenepithelhyperplasie				Angestiegen 2H
<i>Nasenhöhle Level 3</i>				
Atrophie der Riechschleimhaut		Angestiegen 2N 2H	Gefallen 2H 3N	Angestiegen 1N 1H 2N 2H 3N
Plattenepithelhyperplasie		Angestiegen 2H	Gefallen 2H	Angestiegen 1N 1H 2N 2H 3N
<i>Nasenhöhle Level 4</i>				
Atrophie der Riechschleimhaut				Angestiegen 1N 2N
Plattenepithelhyperplasie			Gefallen 2H	Angestiegen 1N 2H
Histopathologie des Larynx				
<i>Epiglottis</i>				
Metaplasie des mehrreihigen Flimmerepithels			Angestiegen 2N 2H	Gefallen 1H 3N 3H
Plattenepithelhyperplasie			Angestiegen 1H 2N 2H 3N	Angestiegen 1H
<i>Larynxgrund (Aryknorpel)</i>				
Metaplasie des mehrreihigen Flimmerepithels		Gefallen 3H		Gefallen in allen Gruppen
<i>Stimmbänder, Mitte medial</i>				
Plattenepithelhyperplasie			Angestiegen 1N 3H	Gefallen 1H 3N 3H
<i>Stimmbänder, oben medial</i>				
Metaplasie des mehrreihigen Flimmerepithels				
<i>Stimmfalten</i>				
Plattenepithelhyperplasie				Gefallen 1H 2N 2H
Dicke des Larynxepithels				
<i>Larynxgrund</i>	Angestiegen 3N	Angestiegen 3N 3H	Angestiegen 2N 2H 3N	Gefallen 1H 3N 3H
Histopathologie der Trachea, Bronchien and Lungen				
<i>Trachealbifurkation</i>				
Hyperplasie von Respir.epithel und Gobletzellen			Angestiegen 2N	Gefallen 3H
<i>Rechte Lung</i>				
Alveolarmakrophagen			Angestiegen 3H	Angestiegen 3H

				Gefallen 2H
<i>Linke Lunge</i>				
Hyperplasie von Respir.epithel und Gobletzellen			Angestiegen 2H	Gefallen 3H
Alveolarmakrophagen			Angestiegen 3H Gefallen 2H	
<p>†N variierte (z.B.4-5 Ratten pro Gruppe für HbCO%, 8 Ratten pro Gruppe für Nikotinemetabolite, 8-10 Ratten pro Gruppe für Serumchemie, Hämatologie und pathologische Untersuchungen, ausgenommen 14 Ratten in allen Kontrollgruppen). Nummer entspricht der <i>Zutaten Gruppe</i> (z.B. 2 = <i>Zutaten Gruppe 2</i>); N oder H beziehen sich auf niedrige oder hohe Dosierungen der Additive in den Gruppen. Nur von PM Wissenschaftlern [2] mitgeteilte statistisch signifikante Unterschiede (erste zwei Spalten, analytische Methodik entspricht der Publikation von PM) und die Re-Analyse der Autoren unter der Annahme dass die selben Durchschnittswerte und Standardabweichungen wie von PM mitgeteilt, aber eine angehobene Stichprobengröße von 50 Ratten pro Gruppe vorliegen (letzte zwei Spalten) Ein leeres Feld zeigt statistisch nicht signifikante Unterschiede an. *Zigaretten mit Additiven hatten angeblich weniger Tabak (ersetzt durch Additive), und daher weniger Nikotin, was geringere Cotininspiegel erklären kann, sofern bestimmt.</p>				

LITERATUR

1. Rustemeier K, Stabbert R, Haussmann HJ, Roemer E, Carmines EL (2002) Evaluation of the potential effects of ingredients added to cigarettes. Part 2: chemical composition of mainstream smoke. Food Chem Toxicol 40: 93-104.
2. Vanscheeuwijck PM, Teredesai A, Terpstra PM, Verbeeck J, Kuhl P, et al. (2002) Evaluation of the potential effects of ingredients added to cigarettes. Part 4: subchronic inhalation toxicity. Food Chem Toxicol 40: 113-131.