

Aus der Hals-Nasen- und Ohrenklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. h. c. J. Helms

Belastungen durch Passivrauchen im Kindesalter

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg
vorgelegt von
Monika Haake
aus Dinkelsbühl

Würzburg, Mai 2005

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. G. Baier

Korreferentin: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. H. Stopper

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. G. Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 12.07.2005

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Tabakrauch	1
1.1.1. Hauptstromrauch, Nebenstromrauch und darin enthaltenen Substanzen	1
1.1.2. Beispiele von Passivrauch-Auswirkungen	4
1.2. Allergien	5
1.2.1. Begriffserklärungen	5
1.2.2. Einteilung der Allergien nach Coombs und Gell (1963)	6
1.2.3. Krankheitsbilder	8
1.2.3.1. Rhinitis allergica	8
1.2.3.2. Asthma bronchiale	9
1.2.3.3. Nahrungsmittel-Allergien	9
1.2.3.4. Atopisches Ekzem	10
1.2.4. Epidemiologie	11
1.2.5. Ätiologie atopischer Erkrankungen	13
1.3. HNO-Erkrankungen	14
1.4. Biomarker	15
1.4.1. Mikrokerne	15
1.4.2. Schwesterchromatidenaustausche	20
1.4.3. 4-Aminobiphenyl-Hämoglobin-Addukte	23
1.5. Fragestellung der vorliegenden Arbeit	26
2. Material und Methoden	27
2.1. Mikrokerne	27
2.1.1. Chemikalien	27
2.1.2. Allgemeines zur Zellbehandlung	27
2.1.2.1. Untersuchte Zellen	27
2.1.2.2. Kulturmedien und weitere Substanzen	27
2.1.2.3. Substanzen zur Färbung	28

2.1.3. Vorgehen bei der Zellbehandlung	29
2.1.3.1. Lymphozytenisolierung und –kultivierung	29
2.1.3.2. Herstellen der Präparate	31
2.1.3.3. Färben der Präparate	32
2.1.3.4. Auswertung	32
2.2. Schwesterchromatidenaustausche	33
2.2.1. Chemikalien	33
2.2.2. Allgemeines zur Zellbehandlung	33
2.2.2.1. Untersuchte Zellen	33
2.2.2.2. Kulturmedien und weitere Substanzen	34
2.2.2.3. Substanzen zur Färbung	34
2.2.2.4. Reinigung der Objektträger	34
2.2.3. Vorgehen bei der Zellbehandlung	35
2.2.3.1. Kultivierung	35
2.2.3.2. Lymphozytenisolierung	35
2.2.3.3. Herstellen der Präparate	36
2.2.3.4. Färben der Präparate	37
2.2.3.5. Aufzeichnung	37
2.2.3.6. Auswertung	38
2.3. 4-Aminobiphenyl-Hämoglobin-Addukte	40
2.3.1. Chemikalien	40
2.3.2. Untersuchte Zellen, Erythrozytenisolierung, Hämoglobinfällung	40
2.3.3. Hydrolyse	41
2.3.4. Messung	42
2.3.5. Auswertung	43
3. Ergebnisse	47
3.1. Mikrokerne	47
3.1.1. Allgemeines	47
3.1.1.1. Kriterien der Mikrokernbeurteilung	47
3.1.1.2. Kriterien für Gruppeneinteilungen	47
3.1.1.3. Darstellung der Ergebnisse in Abbildungen und statistische Auswertung	49

3.1.2. Mikrokernraten in Abhängigkeit von den Rauchgewohnheiten der Eltern	49
3.1.3. Mikrokernraten in Abhängigkeit vom Alter der Kinder	52
3.1.4. Mikrokernraten in Abhängigkeit vom Geschlecht der Kinder	54
3.2. Schwesterchromatidenaustausche	56
3.2.1. Allgemeines	56
3.2.2. SCEs in Abhängigkeit von den Rauchgewohnheiten der Eltern	56
3.2.3. SCEs in Abhängigkeit vom Alter der Kinder	57
3.2.4. SCEs in Abhängigkeit vom Geschlecht der Kinder	58
3.3. 4-Aminobiphenyl-Hämoglobin-Addukte	59
3.3.1. Allgemeines	59
3.3.2. 4-ABP-Hämoglobin-Addukte in Abhängigkeit von den Rauchgewohnheiten der Eltern	59
3.3.3. 4-ABP-Hämoglobin-Addukte in Abhängigkeit vom Alter der Kinder	61
3.3.4. 4-ABP-Hämoglobin-Addukte in Abhängigkeit vom Geschlecht der Kinder	63
3.4. Vergleichende Betrachtung von Mikrokernraten, 4-Aminobiphenyl- Hämoglobin-Addukten und SCE-Werten	65
3.5. Allergien	68
3.5.1. Allgemeines	68
3.5.2. Betrachtung der Atopien	69
3.5.3. Vergleichende Betrachtung von atopischen Erkrankungen und Rauchgewohnheiten der Eltern	71
3.5.4. Vergleichende Betrachtung von Familienanamnese (in Bezug auf atopische Erkrankungen) und Rauchgewohnheiten der Eltern	73
3.5.5. Betrachtung von atopischen Erkrankungen in Abhängigkeit vom Geschlecht	74
3.5.6. Vergleichende Betrachtung von Atopien und Mikrokernen	74
3.5.7. Vergleichende Betrachtung von Atopien und SCEs	76
3.5.8. Vergleichende Betrachtung von Atopien und 4-ABP- Hämoglobin-Addukten	77
3.6. HNO-Erkrankungen	79
3.6.1. Allgemeines	79

3.6.2. Betrachtung der HNO-Erkrankungen	79
3.6.3. Vergleichende Betrachtung von HNO-Erkrankungen und Rauchgewohnheiten der Eltern	80
3.6.4. Vergleichende Betrachtung von HNO-Erkrankungen und Mikrokernen	83
3.6.5. Vergleichende Betrachtung von HNO-Erkrankungen und SCEs	84
3.6.6. Vergleichende Betrachtung von HNO-Erkrankungen und 4-ABP-Hämoglobin-Addukten	84
4. Diskussion	86
4.1. Biomarker	86
4.1.1. Alter und Geschlecht	86
4.1.1.1. Mikrokerne	86
4.1.1.2. Schwesterchromatidenaustausche	89
4.1.1.3. 4-Aminobiphenyl-Hämoglobin-Addukte	91
4.1.2. Rauchgewohnheiten	92
4.1.2.1. Mikrokerne	92
4.1.2.2. Schwesterchromatidenaustausche	94
4.1.2.3. 4-Aminobiphenyl-Hämoglobin-Addukte	96
4.1.3. Zusammenhang zwischen den Biomarkern	101
4.2. Allergien	101
4.3. HNO-Erkrankungen	107
5. Zusammenfassung	113
6. Literaturverzeichnis	115
7. Anhang	142

1. Einleitung

1.1. Tabakrauch

1.1.1. Hauptstromrauch, Nebenstromrauch und darin enthaltene Substanzen

Grundsätzlich unterscheidet man den sogenannten Hauptstromrauch vom Nebenstromrauch. Als Hauptstromrauch („mainstream smoke“ = MS) wird der Anteil bezeichnet, der beim Ziehen an der Zigarette entsteht und vom Raucher aktiv über das Mundstück eingeatmet wird. Im Gegensatz dazu entsteht der Nebenstromrauch („sidestream smoke“ = SS) in den Zugpausen im glimmenden Teil der Zigarette und wird dann in die Umgebungsluft freigesetzt.

Passivrauchen ist das Einatmen von Tabakrauch der Umgebungsluft („environmental tobacco smoke“ = ETS). Tabakrauch in der Raumluft setzt sich somit zusammen aus dem in der Luft verdünnten Nebenstromrauch und der Luft, die vom Raucher wieder ausgeatmet wird, d. h. Bestandteilen des Hauptstromrauches, die nicht im Respirations-trakt des Rauchers aufgenommen wurden (DFG 1999).

Das Volumen des Nebenstromrauches, das eine Zigarette während der Zugpausen produziert, ist viermal so groß wie das Volumen, das der Aktivraucher mit dem Hauptstrom aufnimmt (DFG 1991).

Aufgrund ihrer unterschiedlichen Entstehung unterscheiden sich MS und SS in wichtigen Punkten:

Während im MS die Durchmesser der Partikel zwischen 0,2 und 0,4 μm liegen, haben die Partikel des SS nur einen Durchmesser von 0,1 bis 0,2 μm (DFG 1999).

MS entsteht bei Temperaturen von bis zu 900 °C und enthält über 4500 Substanzen, von denen etwa 50 kanzerogen sind bzw. als solches verdächtigt werden. SS hingegen entsteht bei Temperaturen von 400 °C bis 700 °C und enthält weniger partikuläre Bestandteile als MS. Die wenigen enthaltenen Partikel werden aber schnell sedimentiert und adsorbiert (Jöckel und Knauth 1994).

Im Tabakrauch unterscheidet man somit Gasphasenbestandteile, Partikelphasenbestandteile und sogenannte „Semivolatiles“, die sich auf Gas- und Partikelphase verteilen. Nikotin wird im SS fast nur in der Gasphase, im MS fast nur in der Partikelphase gefunden.

Eine Gegenüberstellung der Konzentrationen der Tabakrauchbestandteile im MS und SS zeigt Tabelle 1. Vergleicht man die Konzentrationen der identifizierten Kanzerogene, zu denen u. a. polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzoapyren, Benzol und Vinylchlorid, aromatische Amine wie 2-Naphtylamin und 4-Aminobiphenyl, der alpha-Strahler Polonium 210 und Nickel zählen, im Haupt- und Nebenstromrauch, so ergeben sich für die Kanzerogene im zigarettennah gemessenen, frischen Nebenstromrauch höhere Konzentrationen als für die Kanzerogene im Hauptstromrauch. Dies geht auch aus Tabelle 1 hervor (Jöckel und Knauth 1994).

Neben den Kanzerogenen finden sich vor allem in der Gasphase des Nebenstromrauches auch toxische Substanzen wie Kohlenmonoxid, Stickoxide, Blausäure und Formaldehyd (Jöckel und Knauth 1994, Kaiser 1999). Diese reizen u. a. den Respirationstrakt und können die mukoziliäre Clearance verschlechtern (DFG 1999).

Die Zusammensetzung des Tabakrauches ergibt sich aus der Anzahl der Züge in einer bestimmten Zeit, der Zusammensetzung des Tabakblattes, der Tabakmischung, dem umgebenden Papier und dem Filter, wobei nur MS-Emissionen durch Filtration beeinflusst werden und nicht SS-Emissionen (IARC 1986).

Letzten Endes ist die kanzerogene Gefährdung des Passivrauchers abhängig von der Verteilung der Schadstoffe im Raum, der Kinetik der Schadstoffaufnahme und der inneren Exposition (Jöckel und Knauth 1994).

Inhaltsstoff	Menge im MS	Verhältnis SS/MS
Gasphase		
Kohlenmonoxid	10–23 mg	2,5-4,7
Kohlendioxid	20-40 mg	8-11
Carbonylsulfid	18-42 µg	0,03-0,13
Benzol	12-48 µg	5-10
Toluol	100-200 µg	5,6-8,3
Formaldehyd	70-100 µg	0,1-ca.50
Acrolein	60-100 µg	8-15
Azeton	100-200 µg	2-5
Pyridin	16-40 µg	6,5-20
3-Methyl-Pyridin	12-36 µg	3-13
3-Vinyl-Pyridin	11-30 µg	20-40
Blausäure	400-500 µg	0,1-0,25
Hydrazin	32 ng	3
Ammoniak	50-130 µg	40-170
Methylamin	11,5-28,7 µg	4,2-6,4
Stickoxide	100-600 µg	4-10
N-Nitrosodimethylamin	10-40 ng	20-100
N-Nitrosodiethylamin	n. nachweisbar-25 ng	< 40
N-Nitrosopyrrolidin	6-30 ng	6-30
Ameisensäure	210-490 µg	1,4-1,6
Essigsäure	330-810 µg	1,9-3,6
Methylchlorid	150-600 µg	1,7-3,3
Partikelphase		
Stäube	15-40 mg	1,3-1,9
Nikotin	1-2,5 mg	2,6-3,3
Anatabin	2-20 µg	< 0,1-0,5
Phenol	60-140 µg	1,6-1,3
Catechol	100-360 µg	0,6-1,9
Hydrochinon	110-300 µg	0,7-0,9
Anilin	360 ng	30
2-Toluidin	160 ng	19
2-Naphtylamin	1,7 ng	30
4-Aminobiphenyl	4,6 ng	31
Benzanthrazen	20-70 ng	2-4
Benzoapyren	20-40 ng	2,5-3,5
Cholesterin	22 µg	0,9
Gamma-Butyrolacton	10-22 µg	3,6-5,0
Chinolin	0,5-2 µg	8-11
Harman	1,7-3,1 µg	0,7-1,7
N-Nitrosornikotin	200-3000 ng	0,5-3
NNK	100-1000 ng	1-4
N-Nitrosodiäthanolamin	20-70 ng	1,2
Cadmium	100 ng	7,2
Nickel	20-80 ng	13-30
Zink	60 ng	6,7
Polonium-210	0,04-0,1 pCi	1,0-4,0
Benzoessäure	14-28 µg	0,67-0,95
Milchsäure	64-174 µg	0,5-0,7

Tabelle 1: Bestandteile in frischem, unverdünntem MS und verdünntem SS von filterlosen Zigaretten (Jöckel und Knauth 1994); NNK = 4-(N-Methyl-N-Nitrosamino-)-1-(3-Pyridyl)-1-Butanon

1.1.2. Beispiele von Passivrauch-Auswirkungen

Neben Beobachtungen, die sich nur durch Laboruntersuchungen ergeben, wie etwa, dass Passivrauchen zu einer erhöhten mutagenen Aktivität im Urin und zu Hämoglobin-Addukten führt, hat Tabakrauch-Exposition auch klinisch manifeste Auswirkungen. So irritiert Tabakrauch z. B. Augen und Respirationstrakt. Gerade bei Kindern kann es zur Häufung respiratorischer Symptome wie Husten, Auswurf und Luftnot kommen sowie zur Symptomverschlechterung bei Asthma (Chilmonczyk et al. 1993, Jöckel und Knauth 1994). Darauf soll in 4.2. und 4.3. noch genauer eingegangen werden.

In einer Studie von Svendsen et al. (1987) konnte gezeigt werden, dass das relative Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen von passivrauchbelasteten, nichtrauchenden Männern, deren Partnerin raucht, im Vergleich zu Männern, deren Frauen nicht rauchen, ansteigt. Dies könnte u. a. daran liegen, dass sich in ETS enthaltenes Kohlenmonoxid anstelle von Sauerstoff an Hämoglobin binden kann, wodurch Sauerstoff nur noch erschwert an die Gewebe abgegeben wird. Nikotin erhöht über die Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin Herzfrequenz und Blutdruck und somit den Sauerstoffbedarf. Dadurch kommt es zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -versorgung (Jöckel und Knauth 1994). Die Gefäße werden bei Passivrauchen außerdem geschädigt durch Verdickung von Tunica intima und media der Gefäßwände, Schädigung des Endothels und verstärkte Thrombozytenaggregation (DFG 1999).

Das Risiko für Passivraucher, Bronchialkarzinome zu entwickeln, war – verglichen mit der Kontrollgruppe – in der Fontham-Studie (1991) erhöht (Jöckel und Knauth 1994).

1.2. Allergien

1.2.1. Begriffserklärungen

Das Wort „Allergie“ stammt aus dem Griechischen („allos“ = „Veränderung des ursprünglichen Zustands“) und wurde erstmals 1906 von v. Pirquet verwendet.

Als Allergie bezeichnet man eine „überschießende, krankmachende spezifische Immunreaktion (= Hyperergie) gegen exogene Substanzen (= Allergene)“ (Grevers und Röcken 2001), wobei diese Substanzen primär apathogen sind und immunogene Eigenschaften besitzen. Damit sind die Allergien von den Autoimmunerkrankungen abzugrenzen, denen eine krankhafte Immunreaktion gegen körpereigene Antigene zugrunde liegt.

Ebenfalls von den Allergien abzugrenzen sind die Pseudoallergien, die klinisch oft identisch verlaufen wie die Allergien, die aber durch nicht immunologische Mechanismen hervorgerufen werden (Behrendt et al. 1999). Solche Pseudoallergien bestehen oft bei Arzneimittel-, aber auch bei Nahrungsmittel-Unverträglichkeiten.

Für den Begriff „Atopie“, der 1923 von Coca und Cooke eingeführt wurde, gibt es mehrere Definitionen. Im Pschyrembel (1990) wird Atopie als „zusammenfassende Bezeichnung für die klinischen Manifestationen der Überempfindlichkeitsreaktion vom Soforttyp (Typ I der Allergie)“ definiert.

Auch die Definition der Atopie in der neuen Auflage des Pschyrembels (2002) lässt das Einbeziehen der Nahrungsmittel-Allergien zu: Atopie ist die „zusammenfassende Bezeichnung für die auf einer (möglicherweise an das HLA-System gekoppelte) genetischen Prädisposition beruhenden klinischen Manifestationen der Überempfindlichkeitsreaktion vom Soforttyp (Typ I der Allergie); Auslösung durch Degranulation von Mastzellen nach Bindung von Allergen-spezifischen IgE-Molekülen an deren Fc-Rezeptoren; klinische Erscheinungsformen: v. a. atopisches Ekzem, Rhinitis allergica, exogen-allergisches Asthma bronchiale, allergische Konjunktivitis, allergische Enteritis (...).“

Andere Autoren wie z. B. Grevers und Röcken (2001) grenzen den Begriff enger ein, indem sie Atopie als „vererbare Neigung, Typ-I-Allergien gegen Inhalationsantigene

und Ekzeme zu entwickeln“ bezeichnen. Weiter heißt es: „Die Atopie schließt somit das atopische Ekzem, die Rhinitis allergica und das extrinsische (allergische) Asthma bronchiale ein.“

Während also Grevers und Röcken wie auch andere Autoren (z. B. Behrendt et al. 1999) die Atopie auf die Krankheitsbilder atopisches Ekzem, Rhinitis allergica und allergisches Asthma bronchiale beschränken, bezieht der Pschyrembel alle Soforttyp-Allergien in die Definition ein. Danach würden auch die Nahrungsmittel-Allergien – abgesehen von den pseudoallergischen – in die Gruppe der atopischen Erkrankungen gehören.

Da es oft schwierig ist, Nahrungsmittel-Allergien von -Unverträglichkeiten abzugrenzen, wurden beide Krankheitsbilder in dieser Arbeit zusammen untersucht.

1.2.2. Einteilung der Allergien nach Coombs und Gell (1963)

Nach dieser Klassifikation werden die Allergien ihrem Pathomechanismus entsprechend in 4 Typen eingeteilt (nach Baur und Raulf-Heimsoth 1995, Riechelmann 1997, Grevers und Röcken 2001):

Typ I: Soforttyp (Abbildung 1):

Antigene treten im Bereich des Atemtraktes, der Konjunktiven, des Gastrointestinaltraktes und der Haut in Kontakt mit Antigen präsentierenden Zellen (Makrophagen, dendritischen Zellen, Langerhans-Zellen, B-Zellen), werden von diesen aufgenommen, in Peptide zerlegt und an MHC II-Moleküle gebunden (= Antigen-Prozessierung). Die Antigen präsentierenden Zellen wandern in den lokalen Lymphknoten und präsentieren dort naiven T-Helferzellen (T_H -Zellen) den MHC II-Allergenfragment-Komplex, der an den T-Zellrezeptor der T_H -Zellen gebunden wird. Dadurch werden die T_H -Zellen aktiviert, proliferieren und schütten Interleukine aus. Da hierbei vor allem T_{H2} -Zellen aktiviert werden, kommt es zur B-Zellaktivierung und zur Immunglobulin (Ig)-Expression. Neben Interleukin 4 und 13 sind noch andere Faktoren wie die Interaktion des CD40-Liganden auf den aktivierten T_{H2} -Lymphozyten mit CD40 auf B-Lymphozyten für die Induktion der IgE-Synthese entscheidend.

Erfolgt nun ein erneuter Allergenkontakt, werden benachbarte IgE-Moleküle, die an hochaffine Rezeptoren für IgE ($Fc_{\epsilon}RI$) von Mastzellen und basophilen Granulozyten gebunden sind, vernetzt. Die genannten Zellen degranulieren und setzen Histamin, Leukotriene, Prostaglandine und andere Mediatoren frei, welche chemotaktisch, permeabilitätserhöhend, sekretsteigernd und bronchokonstriktorisch wirken.

Dies ruft die typischen Symptome einer Soforttyp-Reaktion hervor:

An der Lunge kommt es zu Bronchokonstriktion, Wandödem der Atemwege und Steigerung der Schleimsekretion, also alles Symptome für einen akuten Asthmaanfall. An der Haut stehen lokale Vasodilatation mit Flüssigkeitsaustritt und das Begleitereythem im Vordergrund.

Im Bereich der Nase findet man eine nasale Obstruktion, Niesattacken und Rhinorrhoe. Als systemische Folge ist der Blutdruckabfall und – als schwerste Ausprägung – der anaphylaktische Schock zu nennen.

Eine chronische Entzündung entsteht durch sekundär aktivierte Entzündungszellen, die auf Grund von wiederholter oder ständiger Allergenexposition weiter Mediatoren freisetzen.

Eine solche Typ I-Reaktion lösen u. a. Pollen, Tierhaare, Hausstaubmilben, Nahrungsmittel und Insektengifte aus.

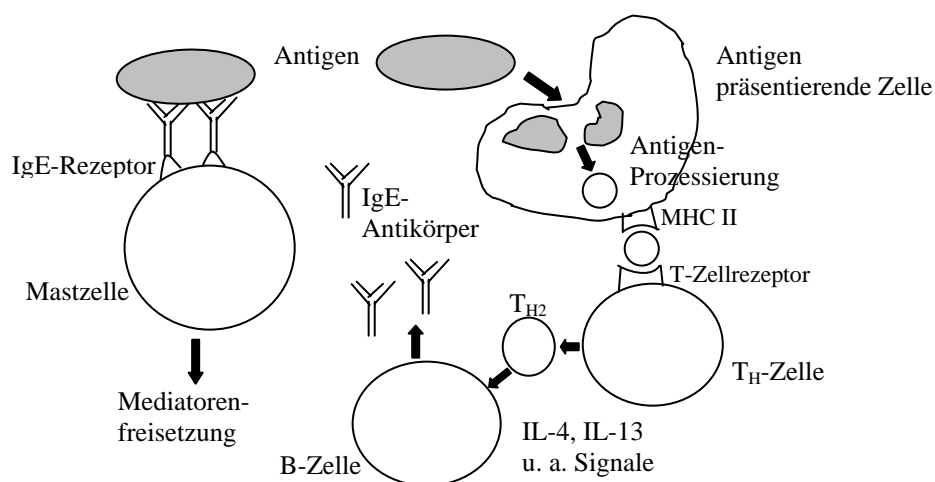


Abbildung 1: Darstellung der Mechanismen der Soforttyp-Reaktion (nach Baur und Raulf-Heimsoth 1995)

Typ II: Zytotoxischer Typ:

Hierbei sind zytotoxische bzw. zytolytische IgG- und IgM-Antikörper gegen Oberflächenstrukturen von Zellen gerichtet, auf denen sich z. B. ein Medikament befindet, und binden somit an bestimmte Membranbestandteile. Dadurch werden das Komplementsystem und natürliche Killerzellen aktiviert. Es folgt die Lyse und Destruktion der betroffenen Zellen. Wichtige Beispiele für eine solche Typ II-Reaktion sind allergische Thrombozytopenien, Rhesus-Inkompatibilität beim Neugeborenen und Transfusionszwischenfälle durch Antikörper.

Typ III: Immunkomplex-Reaktion:

IgG- und IgM-Antikörper binden an lösliche Antigene, wodurch es zur Bildung von Immunkomplexen kommt. Das Komplementsystem wird aktiviert, Leukozyten infiltrieren das Gewebe und es kommt zum lokalen Gewebsschaden wie z. B. beim rheumatischen Fieber nach Streptokokkeninfektion.

Typ IV: Spättyp:

Diese Spättypreaktion entwickelt sich erst im Laufe von einigen Tagen und wird durch antigenspezifische T-Lymphozyten vermittelt, die Zytokine freisetzen und somit zu einer Entzündung führen, wie z. B. beim allergischen Kontaktekzem.

1.2.3. Krankheitsbilder

1.2.3.1. Rhinitis allergica

Die Rhinitis allergica wird unterteilt in eine saisonale und eine perenniale Form.

Die saisonale Rhinitis allergica, auch „Heuschnupfen“ genannt, wird v. a. durch Pollenallergene wie Gräser, Roggen, Erle, Hasel, Birke u. a. verursacht. Symptome sind hierbei Niesen, Augen- und Nasenjucken und wässrige nasale Hypersekretion, was mit einer behinderten Nasenatmung einhergeht.

Im Gegensatz dazu gründet sich die perenniale Rhinitis allergica auf eine ganzjährige Allergenexposition durch Hausstaubmilben, Haustierepithelien oder andere Allergene.

Die Patienten klagen über eine behinderte Nasenatmung, eine trockene Nasenschleimhaut und eine Einschränkung des Geruchssinns.

Typische Folgeerkrankungen sind akute und chronische Sinusitiden, Tubenventilationsstörungen und Paukenergüsse. Kommt es dabei zu einer bakteriellen Superinfektion, entsteht meist eine Otitis media. Außerdem sind die Patienten im Bereich des Respirationstraktes infektanfälliger, da sie aufgrund der behinderten Nasenatmung vermehrt durch den Mund atmen und somit die Filterfunktion der Nase ausfällt. Des Weiteren kommt es bei etwa 25 % der langjährigen Allergiker zu einem „Etagenwechsel“, d. h. dass die Symptome sich nach einiger Zeit vom oberen auf den unteren Respirationstrakt verlagern und dass diese Patienten dann eine bronchiale Hyperreaktivität oder ein Asthma bronchiale aufweisen (Grevers und Röcken 2001).

1.2.3.2. Asthma bronchiale

Im Kindesalter sind etwa 90 % der Asthmaanfälle allergisch bedingt im Gegensatz zu den Erwachsenen, wo dies nur bei etwa 30 % der Patienten der Fall ist (Mygind et al. 1998). Als Asthma bronchiale bezeichnet man das „anfallsweise Auftreten von Atemnot infolge variabler und reversibler Bronchialverengung durch Entzündung und Hyperreaktivität der Atemwege“ (Pschyrembel 2002), z. B. auf Inhalationsallergene wie Pollen. Die Bronchialobstruktion beruht auf einer Soforttypreaktion, die – wie oben schon erläutert – zu Bronchokonstriktion, Hyper- und Dyskrinie der Bronchialdrüsen und einem entzündlichen Ödem der Bronchialwand führt. Dies ruft die typischen Symptome wie Atemnot, Husten, trockene Rasselgeräusche, verlängertes Expirium und Auswurf von zähem Bronchialsekret hervor (Grevers und Röcken 2001, Pschyrembel 2002).

1.2.3.3. Nahrungsmittel-Allergien

Zu den Nahrungsmittel-Allergien im engeren Sinne gehören nur die auf immunologischen Prozessen beruhenden Unverträglichkeiten, also keine pseudoallergischen, toxischen oder auf einem Enzymdefekt basierenden Reaktionen. Häufigste

Nahrungsmittel-Allergene in Mitteleuropa sind Kuhmilch, Hühnereier, Nüsse, Gewürze, Gemüse, Getreide, Fisch, Fleisch und Obst.

Eine Nahrungsmittelallergie kann verschiedene Symptome hervorrufen: Häufig sind gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Gastroenteritiden zu beobachten, aber auch kutane Reaktionen wie etwa eine Urtikaria und respiratorische Auswirkungen, Rhinitis und Asthma bronchiale, sind oft festzustellen (Grevers und Röcken 2001, Pschyrembel 2002).

1.2.3.4. Atopisches Ekzem

Das atopische Ekzem (syn. atopische Dermatitis, endogenes Ekzem, Neurodermitis atopica) ist ein „chronisches oder chronisch-rezidivierendes Ekzem, bedingt durch verschiedene immunologische (Reaktionen gegen Umweltallergene, Störung der Immunabwehr u. a.) und nichtimmunologische Faktoren (v. a. psycho- und neurovegetative Störungen, Fettstoffwechselstörungen der Haut)“ (Pschyrembel 2002).

Etwa 1-3 % aller Erwachsenen und 5-20 % aller Kinder leiden daran oder neigen dazu. Etwa 60 % entwickeln die Krankheit im 1. Lebensjahr, 30 % in den darauf folgenden 4 Jahren.

Je nach Alter des Patienten kommt es zu unterschiedlichen Manifestationsformen:

Das Säuglingsekzem tritt etwa ab dem 3. Monat auf und ist gekennzeichnet durch Exsudation, Rötung, Krustenbildung und starken Juckreiz. Betroffen sind v. a. Kapillitium, Gesicht, später auch Stamm und Extremitäten. Normalerweise kommt es zwischen dem 2. und 4. Lebensjahr zu einer Besserung, bei einigen Kindern heilt es aus. Beim Ekzem des Kindesalters tritt der exsudative Charakter in den Hintergrund. Betroffen sind nun Gesicht, Hals, Nacken, oberer Brustbereich, Schultergürtel, Gelenkbeugen sowie Hand- und Fußrücken. Die Haut ist sehr trocken und reagiert überempfindlich auf toxische Reize und auch der Juckreiz erreicht quälenden Charakter. Neben diesen Erscheinungen treten häufig Begleitsymptome auf wie „eine Vertiefung der Handlinien, periorale Blässe, eine seitliche Lichtung der Augenbrauen (Hertoghe-Zeichen), eine infraorbitale doppelte Lidfalte (Dennie-Morgan-Falte)“ (Fritsch 1998) u. a. Kennzeichnend ist außerdem der auslösbare weiße Dermographismus.

Meist kommt es im jungen Erwachsenenalter zur Ausheilung, wobei die trockene Haut zeitlebens bestehen bleibt. In seltenen Fällen kann es aber durchaus noch im fortgeschrittenen Erwachsenenalter zu einer Spätmanifestation kommen. Diese kann sich bemerkbar machen durch nummuläre, nicht entzündliche, leicht schuppige Herde (Pityriasis alba), durch trockene, schuppige Haut an Hand- und Fußflächen und durch eine Cheilosis, d. h. schuppig-erosive Veränderungen der Lippen (Fritsch 1998).

1.2.4. Epidemiologie

In einer Studie in Bayern konnte Ring (1991) zeigen, wie wichtig atopische Erkrankungen in unserer Gesellschaft sind. 22,8 % der einbezogenen 1083 Vorschulkinder wiesen eine atopische Erkrankung auf. Außerdem wurde in anderen Studien nachgewiesen, dass die Prävalenz allergischer Erkrankungen in den letzten Jahrzehnten dramatisch zugenommen hat. Bezogen auf die Bevölkerung der Industriestaaten bedeutet das, dass etwa 25 bis 30 % an allergischen Beschwerden leiden.

Die Prävalenz der Rhinitis allergica liegt bei 10 bis 15 %, des atopischen Ekzems bei etwa 10 %, des allergischen Asthma bronchiale bei 5 bis 10 % und der Nahrungsmittelallergien bei ungefähr 2 %.

Je nach Alter kommen die atopischen Erkrankungen unterschiedlich häufig vor (Abbildung 2): Säuglinge und Kinder leiden vor allem an atopischem Ekzem und Nahrungsmittel-Unverträglichkeiten, während bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen Rhinitis allergica und allergisches Asthma bronchiale vorherrschen. In höherem Lebensalter sinkt die Prävalenz für atopische Erkrankungen (Grevers und Röcken 2001).

Betrachtet man die atopischen Erkrankungen des Kindesalters genauer (Abbildung 3), so zeigt sich, dass die Prävalenz des atopischen Ekzems vom 1. bis zum 4. Lebensjahr am höchsten ist, während die des allergischen Asthma bronchiale mit steigendem Alter zunimmt. Die allergische Rhinitis erreicht ihr Maximum zwischen dem 5. und dem 20. Lebensjahr (Wahn 1998).

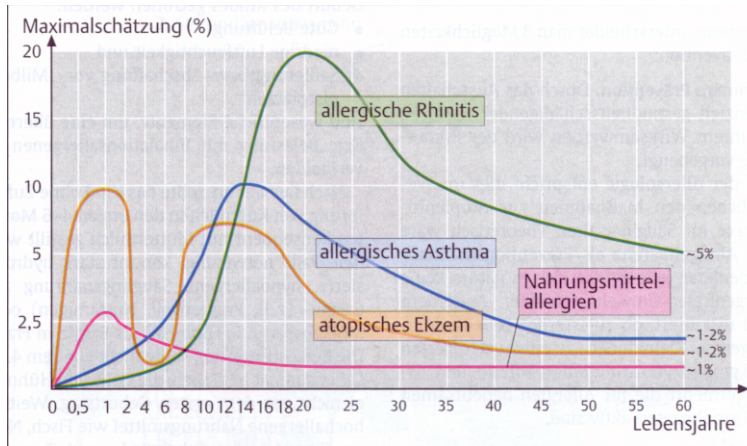


Abbildung 2: Häufigkeit von Allergien (nach Grevers und Röcken 2001)

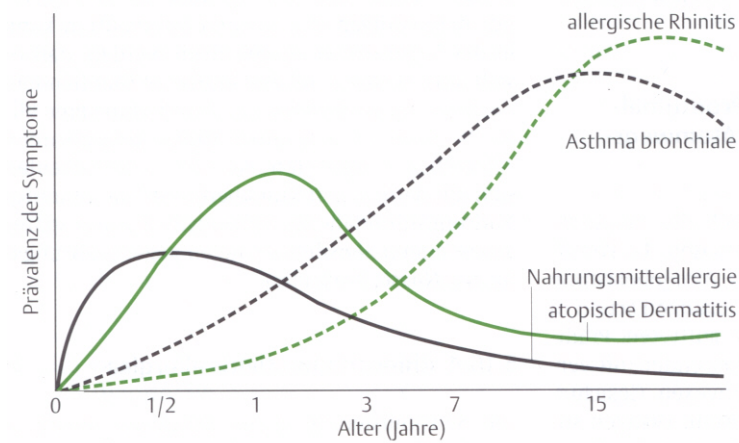


Abbildung 3: Atopische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter (nach Wahn 1998)

Neben der Altersabhängigkeit sind regionäre Unterschiede zu erkennen. So ist in Städten die Rate an atopischen Erkrankungen höher als am Land und in Industriestaaten ist sie höher als in Entwicklungsländern.

Des Weiteren ist die Prävalenz atopischer Erkrankungen geschlechtsabhängig, d. h. im Kindesalter sind mehr Jungen als Mädchen betroffen, im Erwachsenenalter aber mehr Frauen als Männer (Grevers und Röcken 2001).

Zahlreiche Menschen leiden an mehreren atopischen Erkrankungen. Kinder mit einem atopischen Ekzem entwickeln z. B. in 60 bis 70 % der Fälle Asthma oder eine allergische Rhinitis (Mygind et al. 1998). 30 % der Patienten mit atopischem Ekzem und 30 bis 50 % der Asthmatiker leiden auch an einer allergischen Rhinitis und 15 bis 40 % der Patienten mit Heuschnupfen haben Asthma, etwa 10 % ein atopisches Ekzem (Heppt 1998).

1.2.5. Ätiologie atopischer Erkrankungen

Die Ätiologie atopischer Erkrankungen ist – bis darauf, dass sie multifaktoriell zu sein scheint – noch nicht vollständig geklärt. Dementsprechend findet man auch unterschiedliche Angaben dazu. So führt z. B. Heppt (1998) als Gründe für die erhöhte Prävalenz und Inzidenz allergischer Erkrankungen Faktoren an wie Infektionsrate, sozioökonomische Verhältnisse, Psyche, Schadstoffbelastung, Zunahme der allgemeinen Allergenbelastung und genetische Prädisposition. Protektiv scheinen eine hohe Anzahl frühkindlicher Infektionen, später Kontakt zu Allergenen und andere Faktoren zu wirken.

Der Einfluss der genetischen Prädisposition ist sehr wahrscheinlich. Vergleicht man das Atopierisiko abhängig von der Familienanamnese, findet man folgende Verteilung: Kinder, deren Eltern beide gesund sind, haben ein Atopierisiko von 5 bis 15 %, Kinder, bei denen ein Elternteil Atopiker ist, haben ein 20 bis 40%iges Risiko, bei Vorliegen eines atopischen Geschwisterkindes liegt es schon bei 25 bis 35 % und wenn beide Eltern Atopiker sind, hat das Kind ein Risiko von 60 bis 80 % (Heppt 1998).

Außerdem konnten Genlokalisierungen nachgewiesen werden, die mit der Vererbung von Atopien gekoppelt zu sein scheinen, eine auf Chromosom 11 q, eine andere in der Nähe des IL-4-Gens auf Chromosom 5 q (Grevers und Röcken 2001). Zur Funktion des Gens bzw. der Gene postuliert Fritsch (1998) die Hypothese, dass „bei der Atopie die der T-Zell-Aktivierung zugrundeliegenden zellulären und molekularen Schritte genetisch so gesteuert (werden), daß es nach Antigenexposition präferentiell zur Ausbildung (von) (...) T_{H2}-Zellen kommt“ (Fritsch 1998). Dadurch würde die IgE-Produktion gesteigert

und die Aktivierung von T_{H1} -Zellen unterdrückt. Das würde erklären, warum bei Atopikern die Anzahl der T_{H2} -Zellen gegenüber der der T_{H1} -Zellen erhöht ist.

Vererbt werden die Prädisposition zur Entwicklung atopischer Erkrankungen, die Beteiligung bestimmter Organe und der Grad der Ausprägung allergischer Erkrankungen (Grevers und Röcken 2001).

Neben der genetischen Prädisposition führen Grevers und Röcken (2001) als ätiologische Faktoren eine entsprechende Allergenexposition an – so scheint eine frühe Zufuhr potentieller Allergene zu einem erhöhten Risiko für atopische Erkrankungen zu führen – und eine Adjuvansexposition, wobei hier genauere Zusammenhänge noch nicht geklärt sind. Es gibt aber Beobachtungen im Hinblick auf eine Korrelation zwischen hoher Luftverschmutzung (Zigarettenrauch, Dieselruß usw.) und dem gehäuften Auftreten von Atemwegserkrankungen.

1.3 . HNO-Erkrankungen

Da eine genaue Erläuterung der in dieser Arbeit untersuchten Krankheitsbilder sowie deren Zusammenhänge den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde, wird an dieser Stelle auf die Lehrbuchliteratur verwiesen.

1.4. Biomarker

1.4.1. Mikrokerne

Mikrokerne entstehen in eukaryontischen Zellen, die sich in Teilung befinden. „Sie bestehen aus Chromosomenfragmenten oder ganzen Chromosomen, die bei der Zellteilung nicht in einen der beiden Tochterzellkerne integriert wurden. In der darauffolgenden Interphase kondensieren die zurückgebliebenen Chromatinstrukturen dann zu einem oder mehreren Mikrokerneln“ (Romagna 1993).

Da sich in der Telophase der Zellteilung um dieses Chromosom bzw. Chromosomenfragment eine Kernhülle bildet, sieht ein Mikrokernel morphologisch wie ein Zellkern aus, nur kleiner – sein Durchmesser liegt bei 1/3 bis 1/16 des Zellkerndurchmessers –, weswegen er „Mikrokernel“ genannt wird. Dadurch dass Mikrokerne und Zellkerne morphologisch nahezu identisch sind, stellen sie sich mit derselben Färbungsintensität dar. Gelegentlich sind die Mikrokerne etwas stärker gefärbt (Fenech 2000).

Mikrokerne sind somit chromatinhaltige Strukturen im Zytoplasma, die umgeben sind von einer Kernmembran (Schiffmann und De Boni 1991) und keine Verbindung zum Zellkern haben.

Durch die Einführung der Zytokinese-Blockierungs-Methode (Fenech und Morley 1985, Fenech und Morley 1986) wurde es möglich, die Zellen kenntlich zu machen, die in Kultur eine mitotische Teilung durchlaufen haben. Hierbei wird durch Zugabe von Cytochalasin B die Teilung des Zytoplasmas nach erfolgter Kernteilung verhindert. Dadurch entsteht nach einer Zellteilung aus einer Zelle mit einem Zellkern eine Zelle mit zwei Zellkernen, da das Zytoplasma nicht durchtrennt wird (Abbildung 4).

Weil das Schicksal der Mikrokerne nach mehr als einer Zellteilung unklar ist, werden bei einer Auswertung nur die zweikernigen Lymphozyten gezählt (Fenech 2000).

Einige typische Ausschnitte aus Mikrokernel-Präparaten zeigen die Abbildungen 5 bis 8.

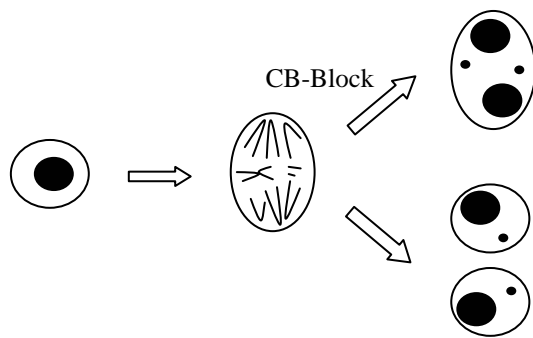


Abbildung 4: Entstehung von Mikrokernen (nach Fenech 2000); CB-Block = Cytochalasin B-Block

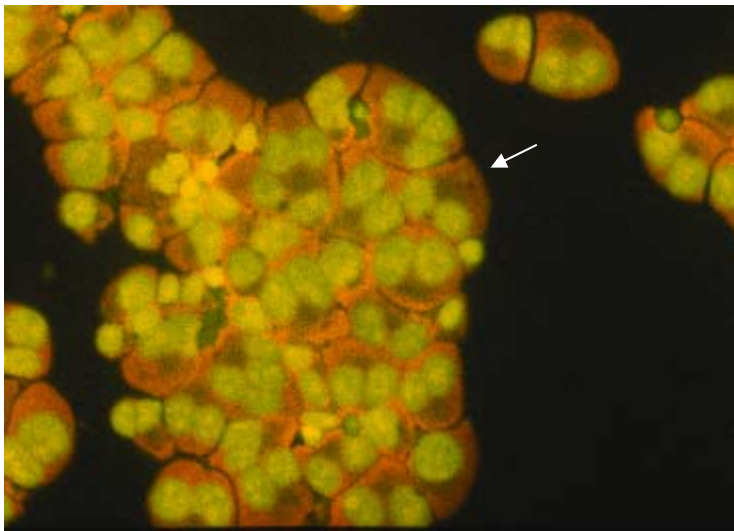


Abbildung 5a: 1. Beispiel für ein Mikrokern-Präparat (der weiße Pfeil zeigt auf die Zelle mit Mikrokern)

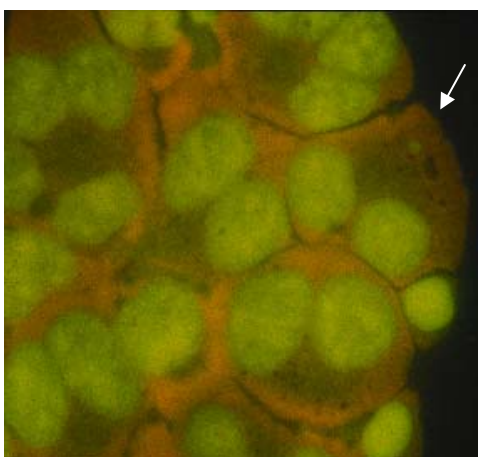


Abbildung 5b: Beispiel für einen Mikrokern (Ausschnitt aus Abbildung 5a)



Abbildung 6: 2. Beispiel für ein Mikrokern-Präparat



Abbildung 7: 3. Beispiel für ein Mikrokern-Präparat

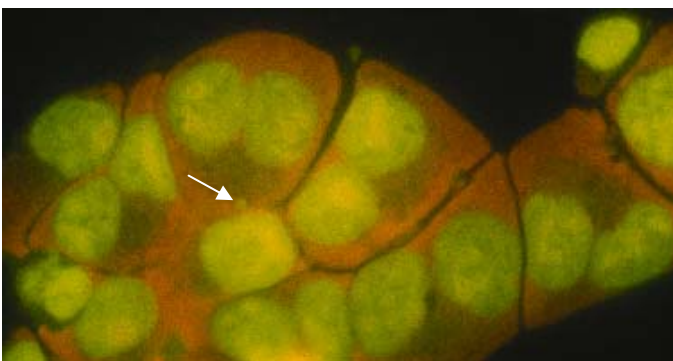


Abbildung 8: 4. Beispiel für ein Mikrokern-Präparat

Bei der Entstehung von Mikrokernen gibt es mehrere Wege. Zum einen kann es z. B. durch Interaktion bestimmter Substanzen mit dem Spindelprotein Tubulin zu einer Spindelapparat-Dysfunktion kommen (Epe et al. 1990, Stopper und Müller 1997). Ein weiterer möglicher Mechanismus ist die Beeinträchtigung der Funktion des Kinetochor-Protein-Komplexes (Kirchner et al. 1993, Stopper und Müller 1997).

Außerdem käme als Angriffspunkt noch die Topoisomerase II in Betracht, die durch bestimmte Substanzen gehemmt werden kann, was über eine inkomplette Trennung der Chromatiden in der Mitose zur Bildung von Chromatin-Brücken und dadurch zur Entstehung von chromosomalen Aberrationen führen könnte (Gaulden 1987). Diese Chromatinfragmente könnten in Mikrokerne eingeschlossen werden (Stopper et al. 1993).

Bisher ist das Schicksal der Zellen, die Mikrokerne enthalten, unklar. Unsicher ist ebenfalls, ob die genetische Information des Mikrokerns für die Zelle verfügbar ist (Stopper und Müller 1997). Falls die Mikrokern enthaltende Zelle absterben oder der Mikrokern reintegriert würde (Gustavino et al. 1994) oder verfügbar für die Transkription wäre, dürfte für den Organismus kein Schaden entstehen, da die genetische Information dadurch nicht verändert werden würde. Die Mikrokernbildung dürfte in diesem Fall keine Rolle für die Karzinogenese spielen (Stopper und Müller 1997). Nach Obe und Beek (1982) könnten Mikrokerne nach der Mitose auch enzymatisch aufgelöst werden. Das mögliche Absterben Mikrokern enthaltender Zellen und somit die Mikrokernbildung an sich könnte ebenso dem Zweck dienen, genetische Schäden zu eliminieren (Stopper und Müller 1997).

Andere Theorien sehen die Mikrokernbildung als einen Schritt in der Karzinogenese an. Wenn z. B. im Mikrokern ein Tumorsuppressorgen enthalten wäre und dieser Mikrokern würde inaktiviert oder ginge verloren, könnte die Zelle sich zu einer transformierten Zelle entwickeln (Stopper und Müller 1997).

Dass Mikrokernbildung ein wichtiger Schritt in der Krebs-Entstehung sein könnte, wird dadurch bekräftigt, dass in präkanzerösen Geweben erhöhte Mikrokernraten zu finden sind (Rosin 1993) und dass es bei Krebs-Patienten zu einer Erhöhung der Mikrokernraten im Zielgewebe und in peripheren Lymphozyten kommen kann (Cheng et al. 1996, Duffaud et al. 1997, Fenech et al. 1999).

Weiterhin besteht vermutlich eine Korrelation zwischen Karzinogenität und Genotoxizität einiger Agenzien – wie z. B. Zigarettenrauch –, die zu einer Erhöhung der Mikokernrate führen können (Sorsa et al. 1992, Fenech et al. 1999).

Inzwischen ist die Untersuchung von Mikrokernen in Lymphozyten aus peripherem Blut als Standardmethode zum Monitoring der menschlichen Bevölkerung auf Chromosomenschäden, die z. B. durch genotoxische Agenzien oder als Folge des Lebensstils verursacht sein können, etabliert (Bonassi et al. 2001). Hierbei ist die Mikokernrate, die aus peripheren Lymphozyten ermittelt wird, Ausdruck für die genetischen Schäden, die sich im Laufe des Lymphozyten-Lebens angesammelt haben (Fenech 1993). Die Durchschnittslebensdauer eines langlebenden T-Lymphozyten beträgt etwa 4 Jahre und einige Lymphozyten scheinen eine halbe Lebensdauer von über 3 Jahren zu haben (Buckton et al. 1967), so dass es möglich wäre, die Belastung der vergangenen 4 bis 5 Jahre zu bestimmen.

1.4.2. Schwesterchromatidenaustausche

„Schwesterchromatidenaustausche (engl. Sister Chromatid Exchanges; SCEs) sind reziproke Austausche zwischen den DNA-Molekülen eines replizierenden Chromosoms. SCEs treten bei der Replikation spontan auf und können durch eine Vielzahl chemischer und physikalischer Agenzien induziert werden“ (Speit 1993). Ausgetauscht werden somit DNA-Sequenzen an homologen Loci zwischen Chromatiden im „4-Strang-Stadium“ (Das 1988).

Der erste experimentelle Nachweis von SCEs gelang Taylor et al. 1957 mit Hilfe von autoradiographischen Verfahren (Taylor et al. 1957, Taylor 1958). Dabei wurde ³H-Thymidin verwendet, um eine radioaktiv markierte und eine unmarkierte Chromatide zu erhalten und auf diese Weise die beiden genetisch identischen Schwesterchromatiden unterscheiden zu können. Die SCEs stellten sich dann als Wechsel der Markierung von einer Chromatide auf die andere dar (Speit 1993).

Heute wird zur Unterscheidung der Chromatiden und zum Sichtbarmachen der SCEs das Thymidin-Basen-Analogon Bromdesoxyuridin (BrdUrd) verwendet (Latt 1973, Latt 1974). Hierbei gibt es 2 Schemata (Abbildung 9): In der „2-Zyklus-Substitution“ ist BrdUrd im vorletzten und letzten Zellzyklus vorhanden, so dass eine bifilar und eine unifilar substituierte Chromatide zur Darstellung kommen, d. h. bei einer Chromatide wird BrdUrd in beide DNA-Einzelstränge eingebaut, bei der anderen in einen. Bei der „1-Zyklus-Substitution“ wird BrdUrd nur im vorletzten Zellzyklus inkorporiert. Eine Chromatide ist dann unifilar substituiert, die andere nicht. Bei beiden Schemata stellen sich die SCEs als Wechsel der Markierung von einer Chromatide auf die andere dar (Speit, 1993).

Die Abbildungen 10 und 11 zeigen Ausschnitte aus Präparaten humaner Lymphozyten, deren Chromatiden mit BrdUrd markiert wurden.

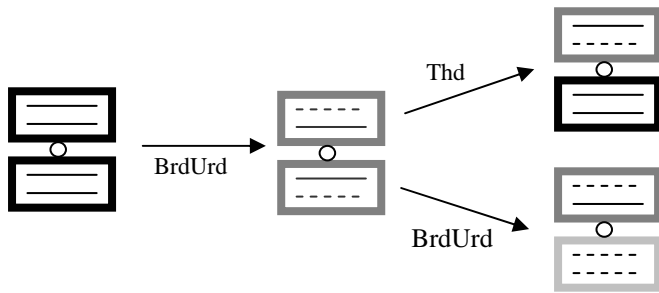


Abbildung 9: 2 Substitutionsschemata zum Sichtbarmachen der SCEs (nach Speit 1993)

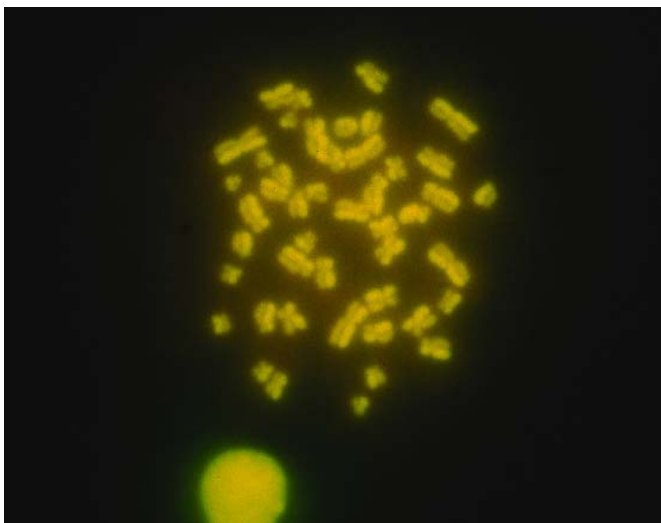


Abbildung 10: Beispiel für ein Metaphasepräparat eines humanen Lymphozyten

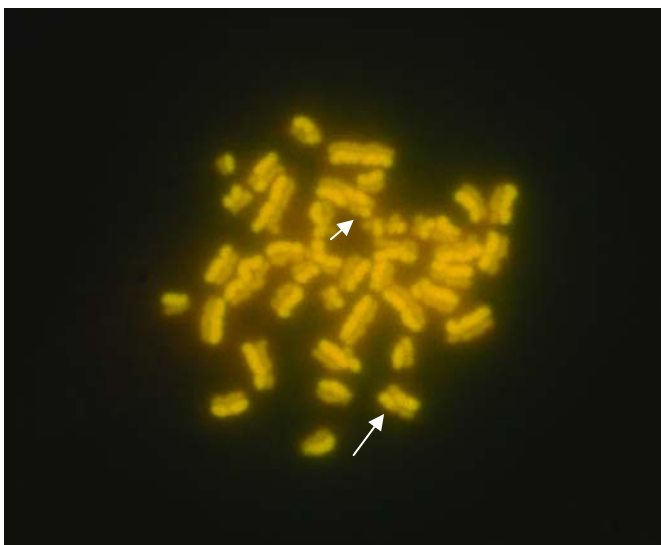


Abbildung 11: Beispiel für Schwesterchromatidenaustausche in einem Metaphasepräparat eines humanen Lymphozyten

Der Mechanismus der SCE-Entstehung ist noch unklar. Die am häufigsten vertretene Hypothese ist die, dass daran DNA-Strangbrüche und deren erneute Verknüpfung beteiligt sind (Speit et al 1984, Das 1988).

Im Jahr 2001 aber äußerten Edelman und Lin eine neue Hypothese. Aus ihren letzten Untersuchungen, bei denen sie "Werner-Syndrom-Zellen" verwendeten, schlossen sie, dass Heterochromatin kein integraler Teil der Chromosomenstruktur zu sein scheint, sondern eher als Hülle für die Primärstruktur des Chromosoms dienen könnte (Edelman und Lin 2000). Das Einbringen von BrdUrd könnte eine Instabilität dieser Heterochromatin-Bedeckung zur Folge haben. Es wäre also möglich, dass SCEs ausschließlich auf die Chromosomenoberfläche beschränkt sein könnten, so dass sie keine wirklichen Austausche wären, sondern Translokationen von Anteilen der Heterochromatin-Bedeckung vom unifilar auf das bifilar substituierte Chromatid (Edelman und Lin 2001).

Mit der Entstehung von Genmutationen und Chromosomenaberrationen scheint die Bildung von SCEs in keinem direkten Zusammenhang zu stehen, weswegen SCEs kein direktes Maß für Mutagenität darstellen (Speit 1993). Sie zeigen also keine mutagenen Effekte an. Deswegen, aber auch wegen ihres unklaren Entstehungsmechanismus und weil keine direkte Beziehung zwischen SCE-Induktion und einem nachteiligen zellulären oder gesundheitlichen Resultat besteht, sind SCEs nicht zur Beurteilung des Krebsrisikos geeignet (Tucker und Preston 1996).

Gut einsetzbar sind SCEs aber als sensitiver Indikator im Rahmen von Genotoxizitätsprüfungen und zum Monitoring von menschlichen Populationen, die toxischen Substanzen ausgesetzt sind (Speit 1993).

1.4.3. 4-Aminobiphenyl-Hämoglobin-Addukte

Im Zigarettenrauch sind eine Reihe von Karzinogenen enthalten, so z. B. auch 4-Aminobiphenyl (4-ABP), welches Blasenkrebs hervorrufen kann und von der IARC als „Gruppe 1 Karzinogen“ eingestuft (IARC 1972, IARC 1979, IARC 1982) und von der DFG der Kategorie 1 des Abschnitts III zugeordnet wurde so wie Passivrauchen auch. 4-ABP ist somit als „krebserzeugend für den Menschen“ eingestuft (DFG 1998).

Um das Gesundheitsrisiko durch Karzinogene beurteilen zu können, ist eine Messung der Belastung mit diesen Substanzen notwendig. Die Bestimmung ihrer Konzentrationen in der Luft ist zu ungenau, da die Dosis, die durch den Organismus aufgenommen wird, dadurch nicht ermittelt wird. Aus diesem Grund ist es besser, die Substanz an sich oder einen ihrer Metaboliten im exponierten Individuum direkt zu messen und dadurch die innere Belastung zu erfassen (Green et al. 1984).

Eine Möglichkeit zur Bestimmung ist die Messung von Proteinaddukten im Blut, bei denen sich die Substanz oder Metabolite kovalent an Makromoleküle binden wie z. B. 4-ABP an Hämoglobin (Green et al. 1984). Da Hämoglobin in Erythrozyten enthalten ist und diese eine Lebensdauer von etwa 4 Monaten haben, ist es somit möglich, eine Aussage über die 4-ABP-Exposition der vorangegangenen 4 Monate zu machen (DFG 1999).

Abbildung 12 zeigt, wie das 4-ABP-Hämoglobin-Addukt entsteht (Green et al. 1984, Yu et al. 1995):

Zunächst erfolgt eine Oxidation zum Arylhydroxylamin, was hauptsächlich durch Cytochrom P4501A2 katalysiert wird. Infolge einer Kooxidation entsteht aus dem Hydroxylamin ein Nitrosoderivat und aus Hämoglobin Methämoglobin (Kiese 1974). Das Nitrosobiphenyl reagiert mit der SH-Gruppe des Cysteins im Hämoglobin, woraus ein Sulfonsäureamid entsteht, das sich in ein Sulfinsäureamid umlagert. Durch saure oder basische Hydrolyse in vitro kann das ursprüngliche Arylamin abgespalten werden.

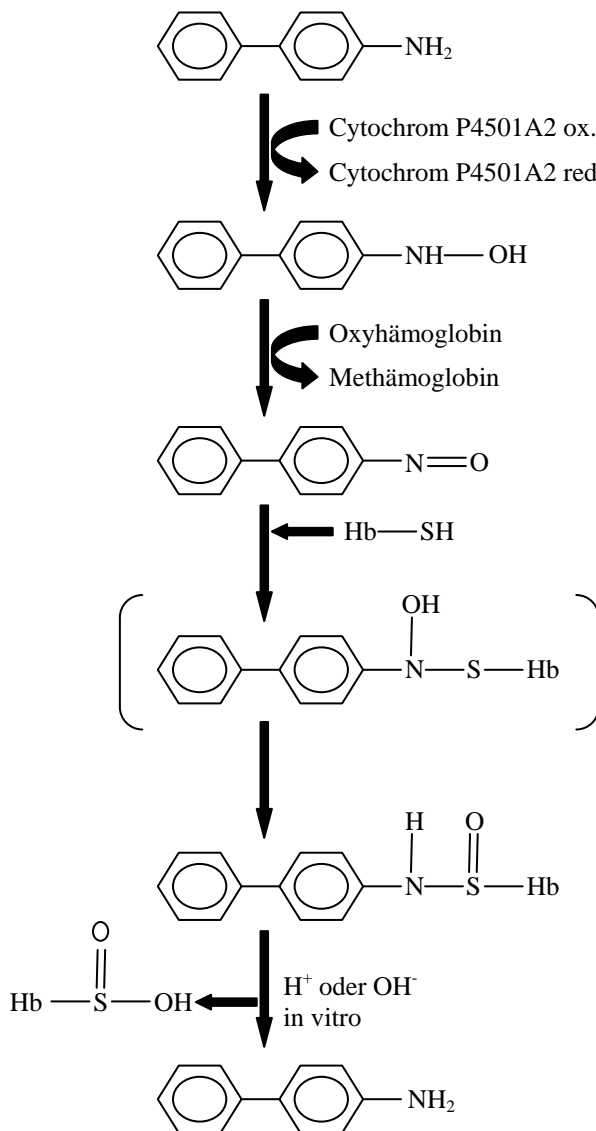


Abbildung 12: Bildung des 4-ABP-Hämoglobin-Adduktes und Hydrolyse (nach Green et al. 1984)

Im Vergleich zur durch Cytochrom P4501A2 katalysierten N-Hydroxylierung, die ein kritischer Schritt in der metabolischen Aktivierung von 4-ABP zu einer karzinogenen Verbindung zu sein scheint (Butler et al. 1989, Yu et al. 1995), stellt die N-Acetylation einen möglichen Entgiftungsweg dar (Beland und Kadlubar 1986, Yu et al. 1995). Diese Reaktion wird durch zwei polymorphe Enzyme katalysiert: N-Acetyltransferase 1 (NAT1) und 2 (NAT2) (Hein et al. 2000, Fretland et al. 2002). Betrachtet man NAT2, ergibt sich für Individuen, die homozygot für eines der „Mutanten-Allele“ sind, der Phänotyp des langsamen Acetylierers und für diejenigen, die hetero- oder homozygot

für das Wildtyp-Allel sind, der Phänotyp des schnellen Acetylierers (Bell et al. 1993, Yu et al. 1995).

Auch die Glutathion-S-Transferase M1 ist an der Entgiftung von 4-ABP beteiligt. Sie gehört zu einer Enzymfamilie, die Substanzen entgiftet, indem sie deren Konjugation an Glutathion fördert. GSTM1 ist polymorph beim Menschen. Ein homozygoter Mangel, also GSTM1 null, bedeutet, dass keine enzymatische Aktivität vorhanden ist (Yu et al. 1995).

Interindividuelle Unterschiede in der Enzymausstattung spielen eine wichtige Rolle bei der Karzinogenese und können sich auf die gemessenen 4-ABP-Werte auswirken; dies zeigten die Untersuchungen von Yu et al. an ethnisch unterschiedlichen Gruppen (Yu et al. 1994; Yu et al. 1995). Hierbei stellte sich heraus, dass die Prävalenz des Hochrisikoprofils – langsamer Acetylierer und GSTM1 null – bei der weißen Bevölkerungsgruppe, die im Vergleich zur schwarzen und asiatischen Gruppe das höchste Blasenkrebsrisiko hat, am höchsten war. Danach folgten – entsprechend ihrem Blasenkrebsrisiko – die schwarze Gruppe und zuletzt die asiatische, die das niedrigste Risiko hat. Bei der Betrachtung der 4-ABP-Hämoglobin-Addukt-Level zeigte sich, dass langsame Acetylierer höhere Durchschnittswerte hatten als schnelle und Individuen mit GSTM1-null-Genotyp ebenfalls höhere Durchschnittswerte aufwiesen als Personen mit GSTM1-„nicht-null“-Genotyp (Yu et al. 1994, Yu et al. 1995).

Neben der Risikoabschätzung für eine Krebserkrankung bleibt die Expositionskontrolle durch Hämoglobin-Addukte ein wichtiges Thema der Forschung. Die Exposition gegenüber ETS kann möglicherweise mit Hilfe von 4-ABP-Hämoglobin-Addukten ermittelt werden, da diese auch bei Passivrauchern nachweisbar sind (DFG 1999).

1.5. Fragestellung der vorliegenden Arbeit

In dieser Arbeit wurden Blutproben von Kindern auf drei mögliche Biomarker für Passivrauchbelastung hin untersucht: Mikrokerne, Schwesterchromatidenaustausche und 4-Aminobiphenyl-Hämoglobin-Addukte.

Für jeden der drei Parameter sollte separat überprüft werden, ob ein Zusammenhang zwischen den gemessenen Werten auf der einen Seite und den Rauchgewohnheiten der Eltern, dem Alter und dem Geschlecht der Kinder auf der anderen Seite besteht.

Die Werte der Kinder, von denen Ergebnisse aus mindestens zwei Methoden vorlagen, wurden auf eventuelle Zusammenhänge zwischen den Biomarkern hin ausgewertet.

Im zweiten Teil der Arbeit stand die Betrachtung der Daten der Kinder im Hinblick auf das Vorliegen von Allergien, speziell von atopischen Erkrankungen, im Vordergrund.

Hierbei sollte außerdem überprüft werden, ob ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von atopischen Erkrankungen, der Familienanamnese, den Rauchgewohnheiten der Eltern, dem Geschlecht der Kinder sowie den Ergebnissen aus den Untersuchungen der drei Biomarker – Mikrokerne, SCEs, 4-ABP-Hämoglobin-Addukte – besteht.

Der letzte Teil der Arbeit beschäftigte sich mit den HNO-Erkrankungen der Kinder, u. a. mit der Verteilung der vorliegenden Erkrankungen. Außerdem wurden diese vergleichend mit den Rauchgewohnheiten der Eltern und den Mikrokern-, SCE- und 4-ABP-Hämoglobin-Addukt-Ergebnissen betrachtet.

2. Material und Methoden

2.1. Mikrokerne

2.1.1. Chemikalien

Von der Firma Sigma-Aldrich, Taufkirchen/Steinheim, wurden folgende Substanzen bezogen: MEM (nicht-essentielle Aminosäuren-Lösung), L-Glutamin, Natrium-Pyruvat, Penicillin-Streptomycin-Lösung, RPMI-1640 Medium, Histopaque-1077, Phytohäm-agglutinin, Cytochalasin B, DMSO (Dimethyl-Sulfoxid).

Das fetale Kälberserum stammte von Biochrom, Berlin, die 0,9%ige NaCl-Lösung wurde zum Teil von Fresenius, Bad Homburg, bestellt, zum Teil aus Natriumchlorid zur Analyse der Firma AppliChem, Darmstadt, selbst hergestellt.

Die Firma Merck, Darmstadt, lieferte Di-Natriumhydrogenphosphat-Dihydrat zur Analyse sowie Kaliumdihydrogenphosphat zur Analyse. Acridinorange wurde von Serva, Heidelberg, bezogen.

2.1.2. Allgemeines zur Zellbehandlung

2.1.2.1. Untersuchte Zellen

Die zu analysierenden Lymphozyten entstammten Blutproben, die im Rahmen einer Studie zur Passivrauchbelastung bei Kindern von der HNO-Uniklinik zur Verfügung gestellt wurden. Die Studie wurde vor Beginn von der Ethikkommission geprüft und bewilligt; die Eltern erklärten ihr Einverständnis und füllten einen Fragebogen aus.

2.1.2.2. Kulturmedien und weitere Substanzen

Kulturmedium:

Das Waschen und Kultivieren der Lymphozyten erfolgte in RPMI-Medium, wobei einer 500 ml-Flasche Folgendes zugesetzt wurde:

- 75 ml hitzeinaktiviertes fetales Kälberserum
- 5 ml MEM (100x)
- 5 ml L-Glutamin (200 mM)
- 5 ml Natrium-Pyruvat (100 mM)
- 2 ml Penicillin-Streptomycin Lösung
(10000 Einheiten Penicillin, 10 mg Streptomycin/ml in 0,9 % NaCl).

0,9 % NaCl:

Für diese isotonische Kochsalzlösung wurden – sofern sie nicht direkt von Fresenius stammte – 4,5 g Natriumchlorid zur Analyse in 500 ml vollentsalztem Wasser gelöst und autoklaviert.

Cytochalasin B:

Es entstand eine Lösung der Konzentration 500 µg/ml, indem zu 1 mg Cytochalasin B 2 ml DMSO gegeben wurden.

Phytohämagglutinin (PHA):

Das Lösen der gefriergetrockneten Substanz erfolgte in PBS/CMF, so dass sich eine Konzentration von 1 mg/ml ergab.

PBS/CMF:

Dieser Puffer setzte sich zusammen aus: 8 g NaCl, 0,2 g KCl, 0,575 g Di-Natriumhydrogenphosphat-Dihydrat und 0,2 g Kaliumdihydrogenphosphat, was mit vollentsalztem Wasser auf 1000 ml aufgefüllt wurde. Der pH-Wert wurde kontrolliert (7,0) und der Puffer autoklaviert.

2.1.2.3. Substanzen zur Färbung

Es wurde eine 0,1%ige Acridinorange-Stammlösung angesetzt sowie Sörensen-Puffer aus 5,84 g Di-Natriumhydrogenphosphat-Dihydrat auf 492 ml vollentsalztem Wasser, was dann wiederum mit 4,61 g Kaliumdihydrogenphosphat auf 508 ml vollentsalztem

Wasser gemischt und autoklaviert wurde. Die Färbung erfolgte mit einer Arbeitslösung aus 4,5 ml Acridinorange-Stammlösung und 67,5 ml Sörensen-Puffer.

2.1.3. Vorgehen bei der Zellbehandlung

2.1.3.1. Lymphozytenisolierung und -kultivierung

Dem Vollblut aus den heparinisierten Monovetten (NH₄-Heparin, 9 ml, steril (Sarstedt, Nürnberg)) einiger Patienten wurden vor Beginn der Lymphozytenisolierung 0,6 ml Blut für die Methode des Schwesterchromatidenaustausches entnommen.

Bei einer Menge von mehr als 8 ml erfolgte eine Aufteilung des Restblutes, so dass 6 ml für die Lymphozytenisolierung und der übrige Teil zur Gewinnung von Plasma und Erythrozyten verwendet werden konnte. Was die Blutmenge für die Lymphozytenisolierung angeht, wurden verschiedene Mengen zwischen 3 und 6 ml ausgetestet, wobei sich 6 ml als beste Menge in Bezug auf die Lymphozytenzahl bewährte, die bei kleineren Mengen oft nicht ausreichte.

Diese 6 ml wurden zu gleichen Teilen auf zwei Zentrifugenröhrchen (PP-Röhrchen, steril, 15 ml (Greiner Labortechnik, Frickenhausen)) aufgeteilt, die bereits je 3 ml Histopaque enthielten, so dass in jedem Röhrchen die gleiche Menge Histopaque und Blut enthalten war. Bei kleineren Mengen Blut erfolgte eine Verringerung der Histopaque-Menge, so dass beide Anteile gleich groß waren. Bei Mengen < 5 ml wurde das Blut nicht auf 2 Röhrchen verteilt, sondern nur ein Röhrchen verwendet.

Bei geringeren Blutmengen sollte außerdem ausgetestet werden, ob sich die Lymphozytenausbeute durch eine bessere Auftrennung mit Hilfe einer 0,02%igen EDTA-Lösung (Sigma-Aldrich, Taufkirchen), mit der das Blut verdünnt wird, verbessern lässt; da dies keine besonderen Verbesserungen zu zeigen schien, wurde die EDTA-Lösung nach wenigen Proben wieder weggelassen.

Beim Dazugeben des Blutes war darauf zu achten, dass es zu keiner Vermengung der Histopaque-Phase mit der Blutphase kam.

Durch 30-minütige Zentrifugation bei 400 g mit ausgeschalteter Bremsfunktion in Labofuge 400e (Heraeus, Hanau) erreichte man die in Abbildung 13 dargestellte Phasenauftrennung.

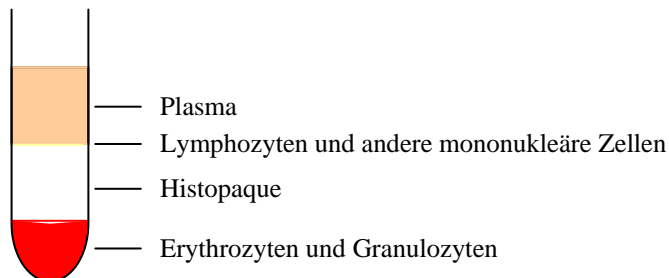


Abbildung 13: Phasenauftrennung des Blutes nach Zentrifugation mit Histopaque

Die Lymphozytenphase wurde mit einer Pasteurpipette abgenommen, in ein neues Zentrifugenröhrchen gegeben, mit 10 ml Lymphozytenmedium aufgefüllt und resuspendiert. Die Plasma- und Histopaque-Phase konnten verworfen und die Erythrozyten wie unten beschrieben weiter behandelt werden.

Nach 10-minütiger Zentrifugation der Lymphozytensuspension mit eingeschalteter Bremsfunktion bei 250 g kippte man den Überstand ab, fügte die Lymphozyten aus den beiden Röhrchen in eines zusammen und führte den eben beschriebene Waschvorgang noch einmal durch.

Nach diesem zweiten Waschvorgang wurde der Überstand erneut abgekippt und die übrig gebliebenen Lymphozyten mit Medium auf 3 ml aufgefüllt und resuspendiert. Mit einer Pasteurpipette wurde nun ein kleiner Teil auf eine Neubauer-Kammer (Hartenstein, Würzburg) aufgebracht und die Zellzahl pro ml ermittelt, um eine Zellzahl von 1×10^6 Zellen/ml, also bei 3 ml von 3×10^6 Zellen, in einer Suspensionskulturflasche (25 cm^2 , 50 ml, steril (Greiner Labortechnik, Frickenhausen)) ansetzen zu können. Zu diesen 3 ml gab man $30 \mu\text{l}$ der PHA-Lösung hinzu, um eine Endkonzentration von $10 \mu\text{g/ml}$ Lymphozytensuspension zu erreichen und um so die Lymphozyten zur Zellteilung anzuregen. Die Suspension wurde nun stehend 40 bis 44 Stunden im Brutschrank inkubiert.

Nach diesem Zeitintervall erfolgte die Zugabe von 30 µl Cytochalasin B, um die Teilung des Zytoplasmas nach erfolgter Kernteilung zu hemmen und damit zweikernige Zellen zu erhalten. Die Suspensionsflasche wurde für weitere 24 bis 28 Stunden in den Brutschrank gestellt.

Während der Lymphozyten-Waschgänge gab man das übrig gebliebene Blut in ein Zentrifugenröhrchen und zentrifugierte es bei 1100 g bei 20 °C für 10 Minuten (Hettich Universal/K2S (Hettich,Tuttlingen)). Dadurch erfolgte eine Auftrennung des Blutes in Plasma und Erythrozyten. Das Plasma wurde mit einer Pasteurpipette abgenommen und in ein Kryoröhrchen (0,2 ml, steril (Hartenstein, Würzburg)) überführt, wobei hier eine Menge von mindestens 1 ml anzustreben war.

Den Erythrozyten aus diesem Aufarbeitungsschritt und denen, die nach der Lymphozytenisolierung übrig geblieben waren, wurde NaCl zugegeben und zwar die doppelte Menge von dem, was jeweils an Erythrozytenvolumen in den Röhrchen enthalten war. Die Erythrozyten mit dem zugegebenen NaCl resuspendierte man und zentrifugierte sie bei 20 °C bei 1100 g für 3 Minuten. Das Abnehmen der Überstände erfolgte mit einer Pasteurpipette. Dieser Waschvorgang wurde insgesamt drei Mal durchgeführt, so dass die Erythrozyten danach bei – 20 °C eingefroren werden konnten.

2.1.3.2. Herstellen der Präparate

Nach dem oben angegebenen Zeitintervall, also insgesamt etwa 68 Stunden nach Beginn der Inkubation, wurde die Zelldichte und -qualität im Lichtmikroskop (Leitz Labovert, Wetzlar) beurteilt, die Zellen durch Resuspension vereinzelt und – je nach Dichte – eine Menge von 35 bis 100 µl in den Tropfentrichter gegeben, der bereits vorher mit dem mit Ethanol gereinigten Objektträger und der entsprechenden Filterkarte (Zyto-Filterkarten, 75 x 25 mm (Hartenstein, Würzburg)) in die dafür vorgesehene Klammer (Cytoclip Objektträgerclips (Shandon, Frankfurt/Main)) eingespannt worden war.

Nach Einbringen der Zellsuspension mit einer Eppendorf-Pipette wurden die eingespannten Objektträger bei 1000 rpm für 5 Minuten in der Zytozentrifuge (Cytospin 3 (Shandon, Frankfurt/Main)) zentrifugiert. Der Entnahme der Objektträger

folgte die Inspektion unter dem Lichtmikroskop und die Fixierung in einer Glasküvette mit Methanol (- 20 °C) für mindestens 2 Stunden, wobei darauf geachtet werden musste, dass die Präparate nicht zu feucht oder zu trocken hineingestellt wurden, um ein Austrocknen bzw. ein Abschwemmen der Zellen zu verhindern.

2.1.3.3. Färben der Präparate

Die Präparate färbte man nach der Fixierung 2 Minuten in der Acridinorange-Arbeitslösung, stellte sie dann für je 5 bis 6 Minuten – bei einer frischen Färbelösung 6, bei einer älteren eher 5 Minuten – in 2 Küvetten mit Sörensen-Puffer und deckte sie mit einem Deckglas ein.

Die Lagerung der gefärbten Präparate war in einer feuchten Kammer – einem in Alufolie eingepackten, mit feuchten Tüchern ausgelegten Gefäß – bis zu 2 Tage möglich.

2.1.3.4. Auswertung

Bei der Auswertung der Präparate unter dem Auflicht-Fluoreszenz-Mikroskop (Zeiss, Aalen-Oberkochen) bei 500facher Gesamtvergrößerung wurden ein-, zwei-, drei- und vierkernige Lymphozyten gezählt bis eine Gesamtzahl von 1000 Lymphozyten erreicht war. Zählte man hier zu viele Zellen, folgte eine Umrechnung der einzelnen Ergebnisse durch Dreisatz auf eine Gesamtsumme von 1000.

Unstimulierte Zellen, deren Zellkern kleiner und dichter ist als der stimulierter Zellen und die kein oder nur ein geringes Zytoplasmavolumen besitzen, wurden nicht mitgezählt, dafür aber mikrokernhaltige zweikernige Lymphozyten. Kriterien für Mikrokern sind, dass diese höchstens ein Drittel der Größe eines normalen Zellkerns haben dürfen und außerdem rund sein und von der Farbintensität und Dichte dem Kern entsprechen müssen. Lag in einer Zelle mehr als ein Mikrokern vor, wurde diese trotzdem nur als eine mikrokernhaltige Zelle gewertet.

Nach der Zählung von insgesamt 1000 Lymphozyten zählte man nur die zweikernigen Lymphozyten und ihre Mikrokerne weiter und zwar so lange, bis eine Zahl von insgesamt 1000 zweikernigen Lymphozyten erreicht war.

Bei jedem Patienten erfolgte auf diese Weise die Auswertung von 3 x 1000 zweikernigen Lymphozyten und die Ermittlung des Mittelwerts aus den 3 Mikrokernelraten.

2.2. Schwesterchromatidenaustausche

2.2.1. Chemikalien

Folgende Substanzen stammten von Sigma-Aldrich, Taufkirchen/Steinheim: RPMI-1640 Medium, L-Glutamin, Penicillin-Streptomycin Lösung, 5-Bromo-2'-Deoxyuridin. Von Merck, Darmstadt, wurden bezogen: Kaliumchlorid zur Analyse, Di-Natriumhydrogenphosphat-Dihydrat zur Analyse, Kaliumdihydrogenphosphat zur Analyse, Natriumhydroxid-Plätzchen zur Analyse sowie Essigsäure (Eisessig) 100 %, Diethylether zur Analyse und Ethanol absolut.

Die Firma Gibco – Life Technologies lieferte Colcemid Lösung (10 µg/ml) und Phytohämagglutinin (10 ml, Bestell-Nr.: 10576-015).

Von der Firma Biochrom, Berlin, wurde fetales Kälberserum bezogen, von Serva, Heidelberg, Acridinorange, von AppliChem, Darmstadt, Natriumchlorid zur Analyse und von Roth, Karlsruhe, Methanol 99,8 % p.a., ACS, ISO.

2.2.2. Allgemeines zur Zellbehandlung

2.2.2.1. Untersuchte Zellen

Von den bereits oben erwähnten Blutproben wurde vor Beginn der Lymphozytenisolation etwas Vollblut für diese Methode abgenommen.

2.2.2.2. Kulturmedien und weitere Substanzen

Kulturmedium:

Zu 100 ml RPMI-Medium wurden 15 ml hitzeinaktiviertes fetales Kälberserum, 1 ml L-Glutamin und 0,4 ml Penicillin-Streptomycin-Lösung (10000 Einheiten Penicillin, 10 mg Streptomycin/ml in 0,9 % NaCl) gegeben.

5-Bromo-2'-Deoxyuridin (=BrdUrd):

Das Ansetzen der Stammlösung mit der Konzentration 0,9 mg/ml erfolgte durch Lösen der Substanz in PBS.

PBS:

Nach Auffüllen von 10 mM Kaliumdihydrogenphosphat (\rightarrow 1,36 g/l), 130 mM NaCl (\rightarrow 7,6 g/l) und 1 % 1 N NaOH (= 10 ml auf 1 l) mit vollentsalztem Wasser auf 1000 ml wurde der pH-Wert kontrolliert (7,6) und der Puffer autoklaviert.

KCl (0,075 M): 2,8 g wurden in 500 ml vollentsalztem Wasser gelöst.

Fixativ: Es entstand durch Mischen von Methanol und Eisessig im Verhältnis 3:1.

2.2.2.3. Substanzen zur Färbung

Zur Färbung konnten dieselben Substanzen verwendet werden wie bei den Mikrokernen (siehe 2.1.2.3.).

2.2.2.4. Reinigung der Objektträger

Die Glasobjektträger wurden vor Gebrauch 60 Minuten in einem 1:1-Gemisch von Diethylether und Methanol auf einen Schüttler gestellt, danach 30 Minuten unter fließendes Weichwasser und 60 Minuten unter vollentsalztes Wasser und zuletzt für mindestens 30 Minuten in Ethanol gegeben.

2.2.3. Vorgehen bei der Zellbehandlung

2.2.3.1. Kultivierung

In je zwei in Alufolie eingewickelte Gewebekulturflaschen (25 cm², 50 ml, steril (Greiner Labortechnik, Frickenhausen)) pro Patient wurden je 5 ml SCE-Medium, 100 bis 150 µl PHA und 50 µl BrdUrd pipettiert.

Den in heparinisierten Monovetten (NH₄-Heparin, 9 ml, steril (Sarstedt, Nürnberg)) enthaltenen Blutproben entnahm man 0,6 ml Blut, wobei je 0,3 ml in die vorbereiteten Kulturflaschen gegeben wurden.

Die Inkubation der liegenden Ansätze im Brutschrank dauerte etwa 64 bis 68 Stunden.

2.2.3.2. Lymphozytenisolierung

Nach diesem Zeitintervall erfolgte die Anreicherung von Mitosen (Speit 1993) durch die Zugabe von 50 µl Colcemid und einer erneuten Inkubation von 2 Stunden.

Die Ansätze wurden anschließend resuspendiert, in PP-Röhrchen (15 ml, steril (Greiner Labortechnik, Frickenhausen)) überführt und bei 20 °C bei 160 g für 10 Minuten zentrifugiert (Hettich Universal/K2S (Hettich, Tuttlingen)).

Nach Abnahme des Überstandes mit einer Pasteurpipette auf etwa 0,5 bis 1 ml, die im Röhrchen blieben, wurde das Pellet durch leichtes Schütteln gelöst. Es folgte die Zugabe von 3 ml hypotoner KCl-Lösung, um die Zellmembranen und die Chromatinstruktur aufzulockern, wobei man die ersten Tropfen auf den Boden des Röhrchens pipettierte, um das Pellet vollständig zu lösen, und den Rest weiter oben hineingab. Ab diesem Schritt konnte unsteril weitergearbeitet werden.

Nach 15-minütiger Inkubation bei 37 °C im Wasserbad wurden die Röhrchen wieder bei 20 °C bei 160 g für 10 Minuten zentrifugiert, der Überstand abgenommen und das Pellet leicht geschüttelt. Diesem gab man 2 ml Fixativ, das frisch angesetzt und auf - 20 °C abgekühlt worden war, hinzu, indem man es auf den Boden des Röhrchens pipettierte und währenddessen das Röhrchen kräftig schüttelte.

Es folgte eine 16-minütige Inkubation bei - 20 °C und eine Zentrifugation von 10 Minuten bei 0 °C und 160 g, nach der der Überstand abgenommen und das Pellet geschüttelt wurde.

Nun gab man 1,5 ml Fixativ hinzu, führte eine 10-minütige Inkubation bei - 20 °C durch sowie erneut eine Zentrifugation von 10 Minuten bei 0 °C und 160 g. Danach wurde der Überstand abgenommen, das Pellet geschüttelt und der gleiche Schritt noch einmal mit 1 ml Fixativ wiederholt.

Einige Proben wurden aus Zeitgründen länger als 10 bzw. 16 Minuten mit Fixativ bei - 20 °C inkubiert, zum Teil einige Stunden.

Wenn nach der Zentrifugation mit 1 ml Fixativ der Überstand noch nicht klar geworden war – im Laufe der Aufarbeitung sollte er zu Beginn rot-bräunlich sein und am Ende klar –, erwies es sich als hilfreich, den letzten Schritt mit 1 ml Fixativ zu wiederholen. Außerdem galt als weiteres Erfolgskriterium, dass nach der Zentrifugation mit 1,5 ml Fixativ, spätestens nach der mit 1 ml Fixativ die Lymphozytenphase zwischen Pellet und Überstand erkennbar sein sollte.

Nach Abnehmen des Überstandes wurde das Pellet mit den darüber liegenden Lymphozyten vorsichtig mit Fixativ auf etwa 0,75 ml aufgefüllt, ohne es aufzuwirbeln. Um bessere Präparate zu erhalten, stellte es sich als sinnvoll heraus, die Lymphozytenphase und das dazugegebene Fixativ mit einer Pasteurpipette in ein anderes Röhrchen zu überführen, um das Pellet nicht auf den Objektträger zu übertragen, da es einen Störfaktor für die spätere Auswertung darstellte.

2.2.3.3. Herstellen der Präparate

Pro Ansatz wurden 5 gereinigte und getrocknete Objektträger auf einem Tablett auf den Boden gelegt, die Suspension aus Lymphozyten und Fixativ mit einer Pasteurpipette resuspendiert und im Stehen aus etwa 1 Meter Entfernung zum Boden auf die Objektträger getropft. Hierbei achtete man darauf, dass sich die Tropfen möglichst wenig überlagern, um ein Auseinanderschweben der Chromosomen zu vermeiden.

Die Objektträger wurden unter „Wedeln“ beschleunigt getrocknet, deren Qualität unter dem Lichtmikroskop (Leitz Labovert, Wetzlar) beurteilt – also das Vorhandensein von Metaphasen und ob die Lymphozyten geplatzt und die Chromosomen nicht auseinander geschwemmt waren –, um beim Auftropfen des zweiten Ansatzes die Entfernung zum Boden reduzieren, erhöhen oder belassen zu können.

Die Objektträger stellte man nach dem Trocknen und Betrachten sofort in eine Küvette mit Methanol (- 20 °C) und lagerte sie darin vor der Färbung mindestens 1 Tag.

2.2.3.4. Färben der Präparate

Die Objektträger wurden für 40 bis 45 Sekunden in eine neu angesetzte Acridinorange-Arbeitslösung gestellt, danach für 35 Sekunden in eine Küvette mit Sörensen-Puffer und anschließend für 30 Sekunden in eine weitere mit Sörensen-Puffer gefüllte Küvette, um zuletzt eingedeckt zu werden.

Bei einer Arbeitslösung, die schon einen Tag alt war, hatte man eine Färbezeit von 45 bis 50 Sekunden einzuhalten. Der Sörensen-Puffer wurde täglich gewechselt.

2.2.3.5. Aufzeichnung

Unter dem Auflicht-Fluoreszenz-Mikroskop (Nikon Labophot-2 (Nikon, Tokio/Japan)) wurden bei 400facher Gesamtvergrößerung die Metaphasen gesucht und diese bei 1000facher Gesamtvergrößerung über eine Kamera (Kappa CF 15/2RGB (Nikon, Tokio/Japan)) auf einen Computer (Macintosh Quadra 660 AV (Apple Computer, Feldkirchen)) gespielt, auf eine Cartridge (SyQuest 135 MB Removable Hard Disk Cartridge (SyQuest, Fremont, CA, USA)) in einem speziellen Laufwerk (EZ Drive SyQuest (SyQuest, Fremont, USA)) übertragen und dort als Bild gespeichert.

Bei ausreichend vorhandenen Mitosen wurde versucht, nur solche aufzuzeichnen, die von einem Zytoplasmasaum umgeben waren, da dies die Vollständigkeit der Zelle gewährleistet, was allerdings bei nur wenig vorhandenen Mitosen nicht immer eingehalten werden konnte. Aus diesem Grund musste bei der Auswertung auch die Angabe SCEs pro Chromosom der Bezeichnung SCEs pro Zelle vorgezogen werden.

2.2.3.6. Auswertung

Ursprünglich sollten die beiden Ansätze, die von jedem Patienten vorhanden waren, getrennt ausgewertet werden. Dies erwies sich allerdings insofern als nicht sinnvoll, da es – besonders zu Beginn der Experimente – oft nicht gelang, genügend Mitosen zu erhalten, so dass die Präparate letzten Endes zusammen ausgewertet wurden. Bei sehr guten Präparaten genügte ein Ansatz alleine.

Die Auswertung erfolgte im Programm NIH-Image 1.54 (NIH, USA), wobei sich die Bilder als Schwarz-Weiß-Bild darstellten. Sie wurden invertiert und die vorliegenden SCEs markiert. Es wurde unterschieden zwischen „sichtbaren“ Chromosomen, also allen erkennbaren Chromosomen, egal wie gut oder schlecht sie angefärbt waren oder sich überlagerten, um herauszufinden, wie vollständig die Zelle war, und „auswertbaren“ Chromosomen, deren Chromatiden und Bandenfärbung deutlich zu erkennen war und die einzeln und gut beurteilbar neben den anderen lagen.

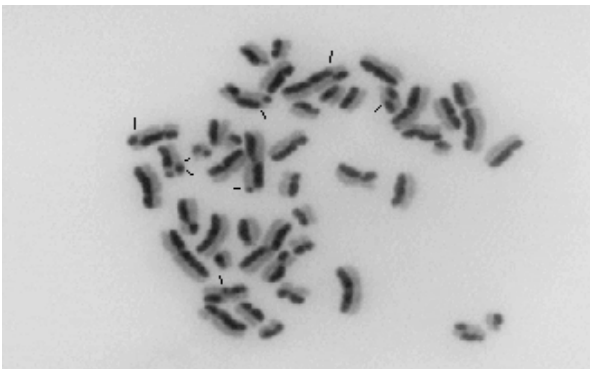
Generell wertete man jeden „Farbwechsel“ zwischen den Chromatiden als SCE. Nicht gerechnet wurden Austausche direkt im Zentromer, da sich das Chromosom dort auch einfach um 180 Grad gedreht haben könnte und somit kein Austausch vorläge. Dies würde man als „Twist“ bezeichnen. Wenn in solchen Chromosomen kein anderer SCE vorkam, wurde es wegen der eben beschriebenen nicht vorhandenen Beurteilbarkeit nicht als „auswertbares“ Chromosom gewertet. SCEs am Chromatidenende wertete man nur dann als solche, wenn dem ausgetauschten Bandenstück auch wirklich ein gegenfarbiges Stück gegenüberlag. Bei mehreren SCEs pro Chromosom wurden diese auch als mehrere gezählt (Speit 1993).

Diese Kriterien werden in Abbildung 14 und 15 veranschaulicht, in denen die SCEs mit Strichen markiert sind.

Bei jedem Patienten erfolgte die Beurteilung von 1000 „auswertbaren“ Chromosomen und deren SCEs. Wurden mehr als 1000 Chromosomen gezählt, berechnete man die Anzahl der SCEs pro 1000 Chromosomen durch Dreisatz.



Abbildung 14a: Originalbild eines Metaphasepräparates eines humanen Lymphozyten



Beispiel für die Auswertung des Präparates in Abbildung 14:
Sichtbare Chromosomen: 46;
Auswertbare Chromosomen: 39;
SCEs: 8

Abbildung 14b: Bearbeitetes Bild mit Kennzeichnung der SCEs

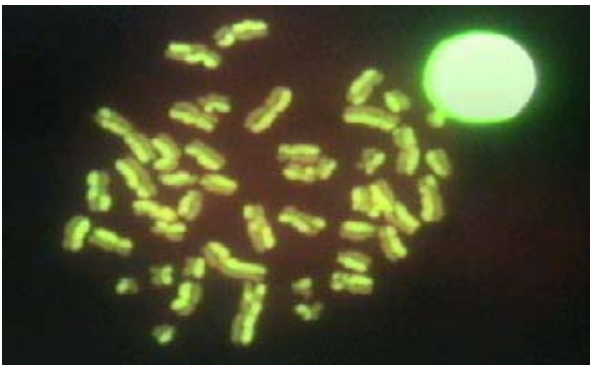
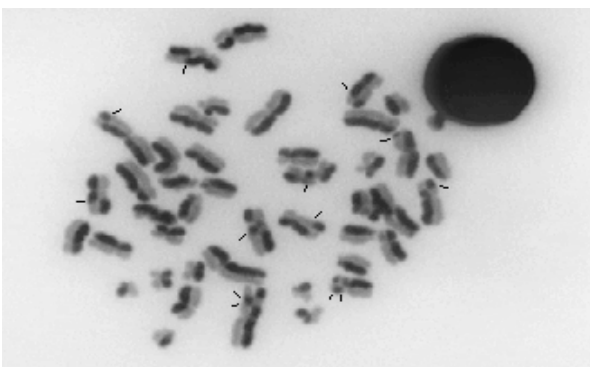


Abbildung 15a: Originalbild eines Metaphasepräparates eines humanen Lymphozyten



Beispiel für die Auswertung des Präparates in Abbildung 15:
Sichtbare Chromosomen: 46;
Auswertbare Chromosomen: 37;
SCEs: 13

Abbildung 15b: Bearbeitetes Bild mit Kennzeichnung der SCEs

2.3. 4-Aminobiphenyl-Hämoglobin-Addukte

2.3.1. Chemikalien

Ethanol absolut wurde von J.T.Baker, Deventer/Holland, bezogen.

Merck, Darmstadt, lieferte Diethylether für die Spektroskopie, Natronlauge (1 mol/l), Natriumsulfat (wasserfrei gekörnt für die organische Spurenanalyse), n-Hexan, 2-Propanol, Methanol für die Flüssigkeitschromatographie und Ethylacetat für die organische Spurenanalyse.

EDTA und Natriumdodecylsulfat für die Analyse stammten von Serva, Heidelberg.

4-Aminobiphenyl-d₉ (98 %) wurde von Cambridge Isotope Laboratories, inc., Andover, USA, bezogen, Pentafluorpropionsäureanhydrid (99 %), 4-Aminobiphenyl-d₉ (98 %) und 4-Aminobiphenyl (99 %) von Sigma-Aldrich, Steinheim/Deisenhofen.

2-Aminofluoren-d₉ (98 %) stammte von IC Chemikalien, Ismaning.

2.3.2. Untersuchte Zellen, Erythrozytenisolierung, Hämoglobinfällung

Die Erythrozyten wurden – wie unter 2.1.3.1. beschrieben – gewonnen, gewaschen und bei - 20 °C eingefroren.

Die tiefgefrorenen Erythrozyten taute man bei Raumtemperatur in den PP-Röhrchen auf. Zum Lysieren erfolgte mit einer Pasteurpipette die Zugabe des doppelten Volumens EDTA-Lösung (10^{-4} mol, 37,2 mg/l, pH 7,5) bezogen auf die Erythrozytenmenge. Beides zusammen wurde resuspendiert bis sich eine durchscheinende, dunkelrote Lösung ergab. Das Volumen eines Reagenzglases bzw. Röhrchens betrug 4,5 ml, um eine optimale Fällung des Hämoglobins zu erreichen. Bei größerem Volumen wurde geteilt.

In je ein knapp bis zur Hälfte mit Ethanol gefülltes Reagenzglas gab man den Inhalt eines Röhrchens bzw. Reagenzglases mit einer Pasteurpipette unter Schütteln auf dem Vortex tropfenweise hinein, um das Hämoglobin auszufällen. Die Proben wurden dann

3 Minuten bei 4000 rpm zentrifugiert (Labofuge 400 (Heraeus Instruments, Hanau)) und der Überstand verworfen.

Das Waschen des Hämoglobins erfolgte 3 x:

Zunächst füllte man die Reagenzgläser mit dem gefällten Hämoglobin bis zur Hälfte mit einem Gemisch aus Ethanol und vollentsalztem, deionisiertem Wasser (Verhältnis 80 : 20) auf. Das Hämoglobin wurde mit einem Glasstab aufgeschlemmt, die Proben bei 4000 rpm 3 Minuten zentrifugiert und der Überstand verworfen. Der zweite Schritt erfolgte genauso mit einem Gemisch aus Ethanol und Diethylether (Verhältnis 25 : 75) und der dritte Schritt mit reinem Diethylether.

Das Hämoglobin wurde mit einem Glasstab am Rand des Reagenzglases hochgezogen, um das Trocknen zu beschleunigen und möglichst kleine Krümel zu erhalten, und mit einem Papiertuch bedeckt mindestens drei Tage unter dem Abzug trocknen gelassen.

Nach dem Mörsern des getrockneten Hämoglobins mit einem Glasstab bis zum Erreichen einer feinpulvrigen Konsistenz wurden von jedem Patienten je 2 x 100 mg in neue Reagenzgläser eingewogen und mit einem Plastikstopfen verschlossen bis zur Hydrolyse im Gefrierschrank (- 20 °C) gelagert.

2.3.3. Hydrolyse

In die eingewogenen Proben pipettierte man als internen Standard 100 pg 4-Aminobiphenyl-d₉ (Stammlösung: 1 mg/ml → daraus Verdünnung auf 10 pg/μl), also 10 μl, mit einer 10 μl-Spritze (Hamilton, Bonaduz/Schweiz) sowie 500 μl 0,5%iges SDS. Nach Vortexen und Zugabe von Rührfischen wurden 5 ml NaOH hinein pipettiert, die Proben erneut gevortext und für 30 Minuten ins Ultraschallbad, danach für mindestens 10 Minuten auf einen Rührer gestellt.

Auf eine einem Modell von Sigma-Aldrich (Geschäftsbereich Supelco, Taufkirchen) nachempfundene SPE-Festphasenextraktionskammer mit Vakuumanschluss steckte man Festphasenextraktionssäulen (MP-1 Columns (100 mg), Polysorb, Interaction Chemicals Inc., Mountain View, California/USA) auf und konditionierte diese mit

Hexan, 2-Propanol, Methanol und einem 1:1-Gemisch von NaOH und vollentsalztem, deionisiertem Wasser. Danach erfolgte das Aufbringen der Proben, wodurch das 4-Aminobiphenyl adsorbiert wurde, was man anschließend mit 1 ml Ethylacetat eluierte und zum Trocknen in Reagenzgläsern mit Natriumsulfat auffing. Ein Trockenlaufen der Extraktionssäulchen war ab dem Zeitpunkt der Auftragung des NaOH-Wasser-Gemisches zu verhindern.

Die Extrakte wurden in Schraubampullen (Brown, Wertheim) überführt – um die Ausbeute zu erhöhen, wurde das Natriumsulfat mit Ethylacetat gespült, was auch in die Schraubampullen pipettiert wurde –, mit 100 µl Pentafluorpropionsäureanhydrid (PFPA) aus einer Hamilton-Spritze (Hamilton, Boaduz/Schweiz) versehen und mindestens 30 Minuten, aus Zeitgründen teilweise bis zum nächsten Tag, zum Derivatisieren stehen gelassen. Durch 30-minütiges Erwärmen der Proben in einem Wärmeblock konnte die Wiederfindung verbessert werden.

Nach diesem Zeitintervall wurden die Schraubampullen in eine Speed-Vac (SVC 100 (Savant/ThermoQuest, Egelsbach)) gekoppelt an ein Universal Vacuum System Plus with Vapor Net (UVS 400A (Savant/ThermoQuest, Egelsbach)) gestellt und zwar so lange, bis die Flüssigkeit vollständig abgedampft war. Anschließend füllte man die Proben mit 50 µl Ethylacetat auf und stellte sie zur Lagerung in den Gefrierschrank (- 20 °C).

2.3.4. Messung

Die Messung erfolgte mit einem GC/MS-System (GC: 5890, MS: 5988A (Hewlett Packard, Waldbronn)), welches über einen Computer (9144 (Hewlett Packard, Waldbronn)) mit dem System HP 59970 GC/MS Workstation gesteuert wurde.

Als GC-Säule verwendete man eine Rtx-5MS w/Integra-Guard-Säule (30 m, 0,25 mm ID, 0,25 µm df (Restek Corporation, Bellefonte/USA)) mit 10 m Vorsäule, die bei stärkerer Verschmutzung gekürzt wurde. Die ebenfalls ausgetestete Zebtron ZB-5-Säule (30 m x 0,25 mm i.d. x 0,25 µm Filmdicke (phenomenex, Torrance/USA)) erreichte

nicht die Auftrennung der erstgenannten Säule und wurde nach dieser Beobachtung wieder durch eine Rtx-5MS w/Integra-Guard-Säule ersetzt.

Das Einspritzen erfolgte über ein On-Column-Injektionssystem.

Zur Auftrennung fand folgendes Programm Anwendung:

Injektortemperatur: 50°C

Quellentemperatur: 240°C

Transfer Line: 280°C

Starttemperatur: 50°C für 1 Minute

Heizrate: 15°C/Minute, alternativ 10°C/Minute

Endtemperatur: 270°C für 1 Minute

Zur Ermittlung des Tagesfaktors wurden bei jeder Messeinheit zwei Kalibrierungs-Standards mitgemessen. In einem waren die PFPA-Derivate der Substanzen 4-Aminobiphenyl, 2-Aminofluorene-d₉ und 4-Aminobiphenyl-d₉ zu je 1 pg enthalten, im anderen zu je 10 pg. Sie waren vorher aus einer Stammlösung mit der Konzentration 1 mg/ml auf die entsprechende Konzentration verdünnt worden.

Es wurde sowohl von den Standards als auch von den Proben je 1 µl mit einer 10 µl-Hamilton-Spritze (701 RS NFS (Hamilton, Bonaduz/Schweiz)) injiziert, wobei darauf geachtet wurde, eine Kontamination des Injektors bzw. eine Verschleppung von Probenmaterial zu verhindern.

Die Messung der zwei von einem Patienten aufgearbeiteten Proben erfolgte möglichst hintereinander. Bei stark voneinander abweichenden Ergebnissen desselben Patienten wurde in der Regel mindestens eine Probe nochmals gemessen.

2.3.5. Auswertung

Die Auswertung erfolgte ebenfalls über das oben genannte System.

Der Tagesfaktor (TF) wurde aus den Kalibrierungs-Standards folgendermaßen berechnet:

$$TF = \frac{(\text{Differenz der Signalflächen von 4-ABP-d}_9\text{-PFPA im 10 pg- und 1 pg-Standard}) : 9 \text{ pg}}{(\text{Differenz der Signalflächen von 4-ABP-PFPA im 10 pg- und 1 pg-Standard}) : 9 \text{ pg}}$$

Die für das GC-MS bereits nachgewiesene Linearität wurde vor jeder Analysenserie durch Messung des 1 pg- (Abbildung 16) und des 10 pg-Kalibrierungsstandards überprüft. Durch Auftragung der in den Standards enthaltenen Substanzmengen gegen die Signalflächen konnten Kalibrierungskurven erstellt werden (Abbildung 17).

Die in den Proben enthaltenen Substanzen identifizierte man durch Vergleich der Retentionszeiten mit denen der Kalibrierungsstandards und durch Zuordnung der Massen zu den jeweiligen Peaks. Abbildung 18 und 19 zeigen zur Veranschaulichung Messungen von Patientenproben.

Durch die durch Integrieren erhaltenen Signalflächen der Masse 295 (4-Aminobiphenyl-PFPA) und 304 (4-Aminobiphenyl-d₉-PFPA) konnte die in der jeweiligen Probe enthaltene Menge an 4-Aminobiphenyl pro Gramm Hämoglobin ermittelt werden:

1 g Hämoglobin enthalten:

$$4\text{-Aminobiphenyl (pg)} = \frac{\text{Signalfläche 4-Aminobiphenyl-PFPA}}{\text{Signalfläche 4-Aminobiphenyl-d}_9\text{-PFPA}} \times 1000 \text{ pg}$$

Durch Division der Ergebnisse durch den jeweiligen Tagesfaktor erreichte man Vergleichbarkeit.

Zuletzt wurde der Mittelwert aus beiden Proben errechnet.

Die Masse 316 diente der Überprüfung der Wiederfindung in den Proben, d. h. der Überprüfung der Probenaufarbeitung.

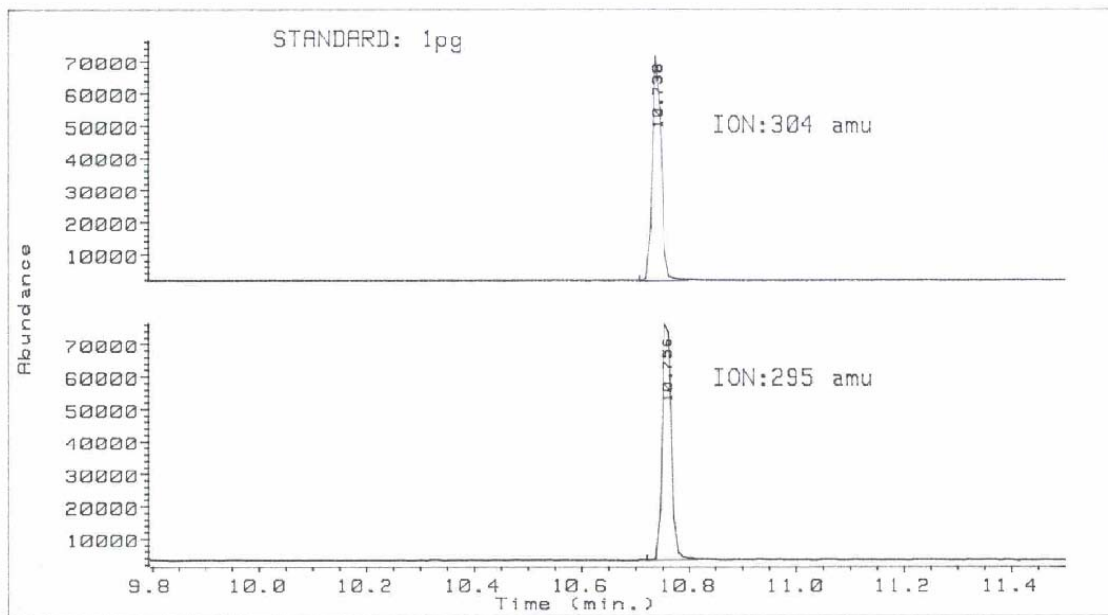


Abbildung 16: Beispiel für die Messung des 1 pg-Kalibrierungsstandards

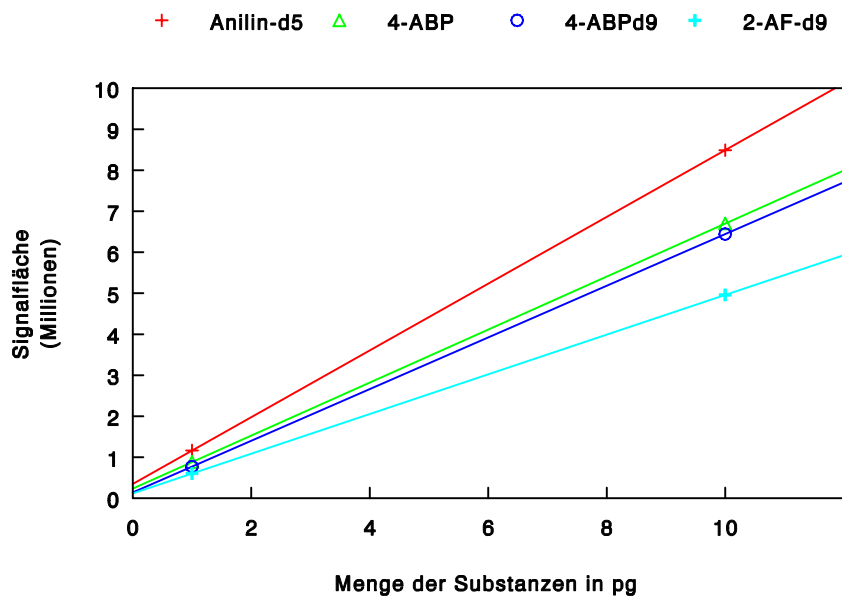


Abbildung 17: Beispiel für eine Kalibrierungskurve

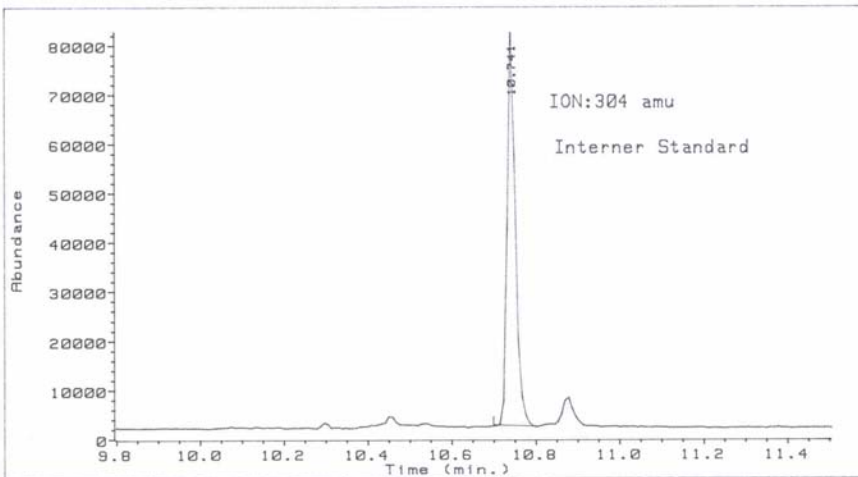
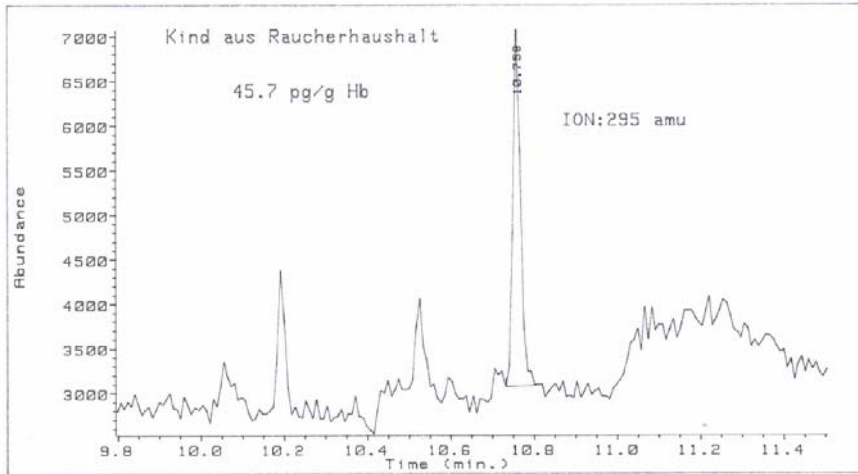


Abbildung 18: Beispiel für die Messung einer Probe eines Kindes aus einem Raucherhaushalt

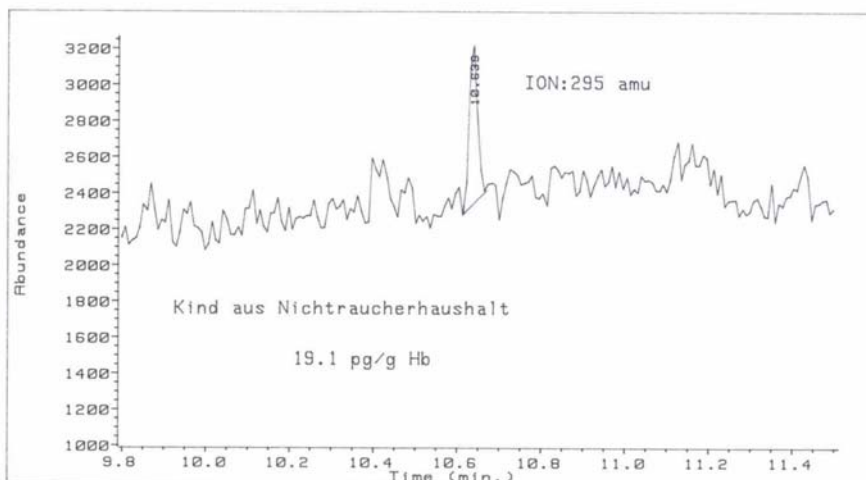


Abbildung 19: Beispiel für die Messung einer Probe eines Kindes aus einem Nichtraucherhaushalt

3. Ergebnisse

3.1. Mikrokerne

3.1.1. Allgemeines

3.1.1.1. Kriterien der Mikrokernbeurteilung

Die ausgewerteten Präparate jedes Patienten einschließlich der Ergebnisse der ein- bis vierkernigen Lymphozyten sowie die dazugehörigen Mikrokernraten sind in Tabelle 1 und 2 (Anhang) aufgeführt. Tabelle 1 beinhaltet die „sicheren“, also eindeutig auswertbaren Patientenwerte. Hierbei ist die Vollständigkeit des Zytoplasmas besonders wichtig, da die Zellen dann keine Beschädigung aufweisen, was als Zeichen dafür gilt, dass keine Mikrokerne aus dem Zytoplasma herausgeschwemmt wurden.

Es ergaben sich dabei sichere Mikrokern-Angaben von 66 Kindern. Diese Werte wurden in den folgenden Diagrammen und Tabellen berücksichtigt.

Tabelle 2 stellt die „fraglichen“ Patientenwerte dar. Bei den Präparaten dieser Patienten war ein großer Teil der Zellen beschädigt, so dass auch letztere mitgezählt werden mussten, um ein Ergebnis zu bekommen. Dies könnte u. a. durch ein zu schnelles Ziehen an der Spritze bei der Blutabnahme bedingt sein, wodurch die Zellmembran vorgeschädigt wird.

Wegen des zerrissenen Zytoplasmas kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, ob bei diesen Lymphozyten keine Mikrokerne herausgeschwemmt wurden. In solchen Fällen wäre ein ursprünglich Mikrokern enthaltender Lymphozyt als nicht Mikrokern enthaltend gezählt worden. Da darin eine Fehlerquelle liegt, sind die hierbei erhaltenen Daten nur im Anhang aufgeführt, aber nicht weiter berücksichtigt worden.

3.1.1.2. Kriterien für Gruppeneinteilungen

Die Gruppeneinteilungen erfolgten nach Angaben, die die Eltern in einem speziellen umweltmedizinischen Fragebogen (Abbildung 1, Anhang) gemacht hatten. In diesem

Bogen wurden Daten zum Beschwerdebild des Kindes, zu bestehenden Allergien und Unverträglichkeiten, zu Vor- und Grunderkrankungen, zu Umfeld und Lebensverhältnissen (z. B. Wohnung und Ernährungsgewohnheiten) und zum Rauchverhalten der Eltern abgefragt.

Nach diesen Angaben und solchen, die sich aus telefonischen Rückfragen ergaben, konnten die Kinder verschiedenen Gruppen zugeordnet werden.

Als zur Raucher- bzw. „Nicht-zu-Hause-Raucher“-Gruppe gehörig wurden Kinder bezeichnet, wenn mindestens ein Elternteil oder eine andere im Haushalt lebende Person die letzten fünf Jahre – bezogen auf das Datum der Blutabnahme – oder noch länger geraucht hatte. Kinder, deren Eltern vor mehr als fünf Jahren aufgehört hatten zu rauchen, teilte man der Nichtraucher-Gruppe zu, da sich nach dieser Zeit die Mikrokernrate wieder normalisiert.

Wenn die Eltern explizit angaben, nicht in der Wohnung zu rauchen oder nur auf dem Balkon oder nur aus dem offenen Fenster, oder wenn sie das Feld „Wieviele Zigaretten werden insgesamt durchschnittlich pro Tag bei Ihnen zu Hause geraucht?“ frei ließen, wurde das Kind primär der „Nicht-zu-Hause-Raucher“-Gruppe zugeordnet. Im Gegensatz dazu bezeichnete man Kinder, deren Eltern angaben, nur in einem Raum der Wohnung zu rauchen, in dem sich das Kind kaum oder nicht aufhält, als „Raucher-Kinder“.

Wenn als Angabe vorlag, dass Vater oder Mutter oder beide rauchen, aber nichts darüber geäußert worden war, wie lange die entsprechende Person schon Raucher war, wurde davon ausgegangen, dass diese Person bzw. Personen schon länger rauchen, und die Kinder wurden nach den Angaben zum „zu-Hause-Rauchen“ der Raucher- oder der „Nicht-zu-Hause-Raucher“-Gruppe zugeordnet.

Die Fälle, in denen beschrieben war, dass beide Eltern nicht rauchen, dass zu Hause nicht geraucht wird, dass aber sonstige Personen rauchen, teilte man der Nichtraucher-Gruppe zu.

Die Kinder, in deren Fragebögen keine Angaben zu einem Elternteil gemacht worden waren, wurden nach den Angaben zur Rauchgewohnheit des anderen Elternteils eingeteilt.

3.1.1.3. Darstellung der Ergebnisse in Abbildungen und statistische Auswertung

In den Abbildungen, die sich auf die Mikrokernraten beziehen, wurden die Ergebnisse bis auf die erste Stelle hinter dem Komma angegeben.

Zum Teil kamen die Daten in Box-Plots zur Darstellung. Dabei wird die Box durch das 25 %- und das 75 %-Quantil begrenzt, die Whiskers werden bis zum 5 %- bzw. 95 %-Quantil gezeichnet. Der Median und der Mittelwert sind durch Balken darstellbar, wobei letzterer bei der Darstellung mit Einkerbung breiter ist als die Box.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Student-t-Test. Wenn der p-Wert kleiner 0,05 war, wurden die Ergebnisse als signifikant betrachtet.

3.1.2. Mikrokernraten der Kinder in Abhängigkeit von den Rauchgewohnheiten der Eltern

Die zu berücksichtigenden 66 Kinder wurden – wie oben beschrieben – drei Gruppen zugeordnet: 29 der Nichtraucher-, 19 der „Nicht-zu-Hause-Raucher“- und 18 der Raucher-Gruppe (Tabelle 3, Anhang).

Die Werte der Raucher-Gruppe unterschieden sich, was den Mittelwert und den Median betrifft, nicht wesentlich von den Nichtraucher-Werten, nur das 5 %- bzw. 95 %-Quantil lagen höher (Abbildung 20). Die „Nicht-zu-Hause-Raucher“-Gruppe wies gegenüber den anderen Gruppen höhere Werte auf.

Im Vergleich dazu konnten nach dem Zusammenlegen der Raucher- und der „Nicht-zu-Hause-Raucher“-Kinder in Abbildung 21 bei der zusammengelegten Gruppe höhere Werte (Mittelwert 12,7 Mikrokerne / 1000 zweikernige Lymphozyten) als bei der Nichtraucher-Gruppe (Mittelwert 11,7 Mikrokerne / 1000 zweikernige Lymphozyten) festgestellt werden. Der Unterschied war aber statistisch nicht signifikant (p-Wert: 0,344).

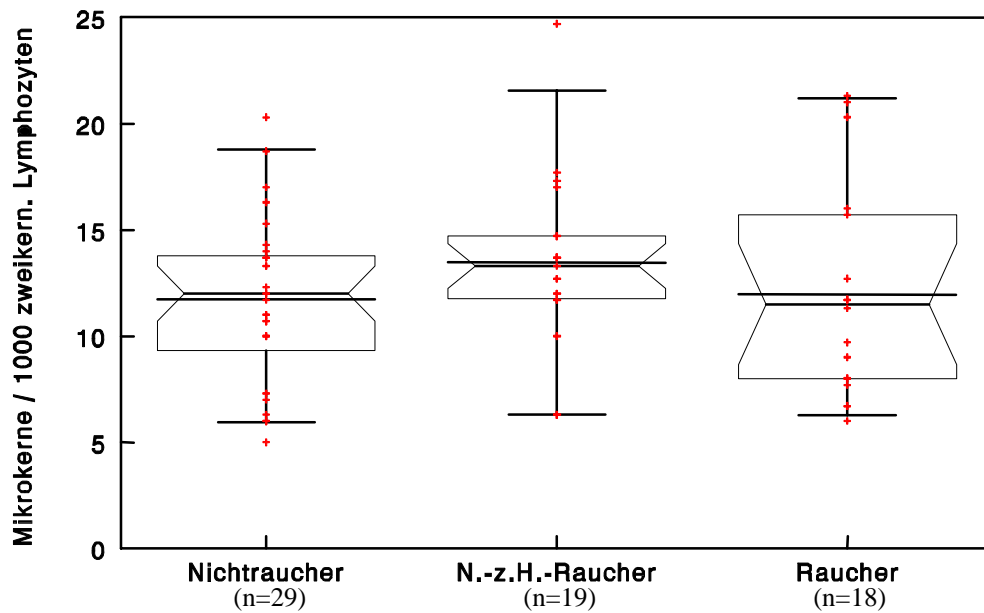


Abbildung 20: Mikrokernraten der Kinder in Abhängigkeit von den Rauchgewohnheiten der Eltern. Die Ergebnisse sind als Box-Plots dargestellt, wobei die Box durch das 25 %- und das 75 %-Quantil begrenzt wird. Die Einkerbung zeigt den Median, der Querstrich den Mittelwert. Die Balken nach unten und oben sind das 5 %- bzw. 95 %-Quantil.

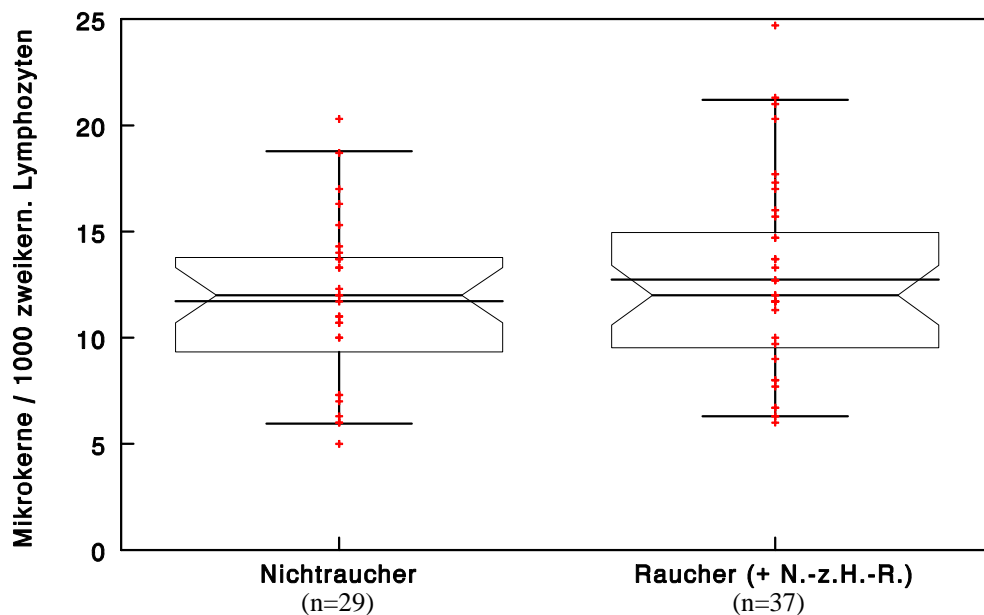


Abbildung 21: Mikrokernraten der Kinder nach Einteilung in eine Raucher- und Nichtraucher-Gruppe

Die Raucher-Gruppe wurde hinsichtlich des rauchenden Elternteils aufgeteilt (Tabelle 4, Anhang). Bei 5 Kindern rauchte der Vater und evtl. noch eine weitere Person (nicht die Mutter), bei 5 Kindern die Mutter und teilweise eine andere Person und bei 8 Kindern rauchten Vater und Mutter und evtl. eine weitere Person.

Hieraus ergab sich Abbildung 22, in der die „Vater-Gruppe“ höhere Werte aufwies als die „Mutter-Gruppe“ und diese wiederum höhere Werte zeigte als die „Vater + Mutter-Gruppe“.

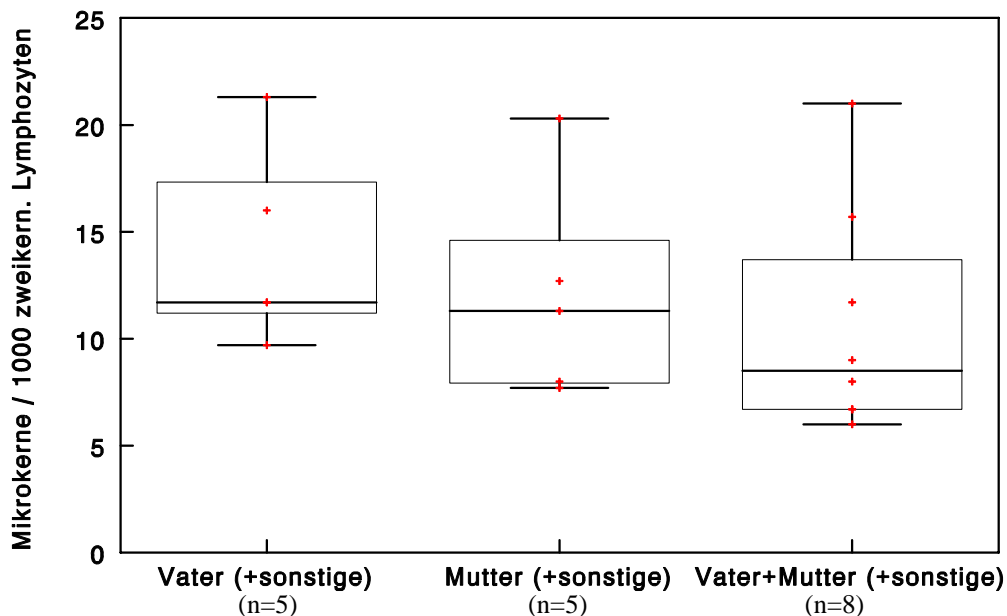


Abbildung 22: Einteilung der Raucher-Gruppe nach dem rauchenden Elternteil. In der 1. Gruppe rauchte der Vater und evtl. eine weitere Person (nicht die Mutter), in der 2. Gruppe die Mutter und evtl. eine weitere Person (nicht der Vater), in der 3. Gruppe rauchten Vater und Mutter und evtl. eine weitere Person.

Bei Betrachtung der Mikrokernraten der „Raucher-Kinder“ im Hinblick auf die pro Tag zu Hause gerauchte Menge an Zigaretten zeigte sich bei den Daten der einbezogenen 17 Kinder keine Dosisabhängigkeit.

3.1.3. Mikrokernraten in Abhängigkeit vom Alter der Kinder

Die Altersspanne, innerhalb der die Kinder in die Studie einbezogen wurden, reichte von einjährigen Kindern bis zu Jugendlichen, die kurz vor ihrem 16. Geburtstag standen.

Es wurden Altersklassen gebildet, wobei der Tag der Blutabnahme als Bezugspunkt diente: Bis 6 Jahre wurde das Alter so gerundet, dass Altersgruppen mit einem Abstand von einem Vierteljahr entstanden, um eventuelle Effekte genauer sehen zu können (Abbildung 2, Beispiel 1, Anhang). Ab 6 Jahren ergaben sich Altersklassen mit einem Abstand von einem halben Jahr (Abbildung 2, Beispiel 2, Anhang).

Einen Überblick über die Altersverteilung der Kinder gibt Abbildung 23.

Es zeigte sich, dass in den höheren Altersklassen fast nur „Nichtraucher-Kinder“ vertreten waren. Nur ein „Raucher-Kind“ gehörte einer Altersklasse höher als 10 an, nur ein „Nicht-zu-Hause-Raucher“-Kind einer Altersklasse höher als 12. In diesen beiden Gruppen gab es ab der Altersklasse 6,5 bzw. 7,0 keine Mikrokernraten, die über eine Anzahl von 15 Mikrokernen pro 1000 zweikernige Lymphozyten hinausgingen, was in niedrigeren Altersbereichen der Fall war. Bei den „Nichtraucher-Kindern“ fand man bis zur Altersklasse 6 breit gefächerte Werte, von 8 bis 10,5 eher Werte im unteren und mittleren Bereich und ab 12,5 tendenziell etwas höhere Mikrokernraten.

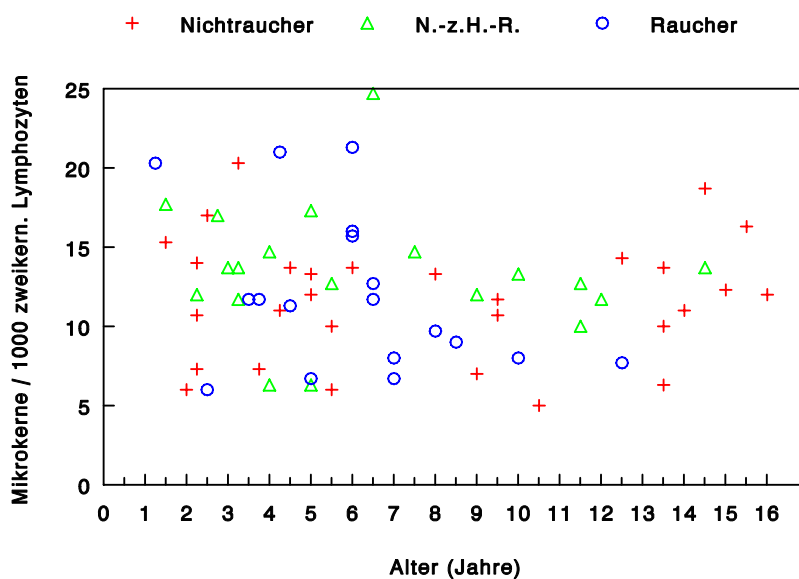


Abbildung 23: Mikrokernraten in Abhängigkeit vom Alter der Kinder. Zusätzlich wurden die Rauchgewohnheiten der Eltern berücksichtigt.

Nichtraucher: n=29, Nicht-zu-Hause-Raucher: n=19, Raucher: n=18

Die Kinder wurden ihrer Altersklasse entsprechend Gruppen zugeordnet (Tabelle 5, Anhang), wobei die Einteilung so erfolgte, dass bei der Zusammenfassung der Kinder unabhängig von den Rauchgewohnheiten der Eltern ungefähr gleich große Gruppen entstanden. Außerdem wurden die Lebensumstände der Kinder berücksichtigt, um damit verbundene Rauchexpositionen berücksichtigen zu können:

Gruppe 1 umfasste die Kinder der Altersklassen 1,25 bis 4,0 Jahre, die zum großen Teil zu Hause sind, Gruppe 2 mit den Kinder von 4,25 bis 6,0 die Kindergartenkinder, Gruppe 3 (6,5 bis 10,0) die Grundschul Kinder und Gruppe 4 (10,5 bis 16,0) die Kinder, die schon weiterführende Schulen besuchten.

Abbildung 24a zeigt die Mittelwerte der Mikrokernraten der jeweiligen Gruppen, wobei bei der Beobachtung der Kinder unabhängig von den Rauchgewohnheiten der Eltern bei steigendem Alter eine Tendenz zu niedrigeren Mikrokernraten zu erkennen ist.

Bei den Kindern mit rauchenden Eltern ergaben sich für die Vorschulkinder (Altersgruppen 1,25 bis 4,0 Jahre und 4,25 bis 6,0 Jahre) mit 12,4 und 15,3 Mikrokernen pro 1000 zweikernige Lymphozyten höhere Mikrokernraten als für die höheren Altersgruppen (9,4 und 7,7 Mikrokern pro 1000 zweikernige Lymphozyten).

Der Unterschied zwischen den Mikrokernraten der 10 Vorschulkinder (1,25 bis 6,0 Jahre) und denen der 8 Schulkinder (6,5 bis 16,0 Jahre) mit rauchenden Eltern war statistisch signifikant (p-Wert: 0,031). Die Werte sind in Abbildung 24b dargestellt.

Alter	Nichtraucher		Nicht-zu-Hause- Raucher		Raucher		Gesamt	
	Anzahl der Kinder	MW der MK/ 1000 zweikern. Lymphozyten	Anzahl der Kinder	MW der MK/ 1000 zweikern. Lymphozyten	Anzahl der Kinder	MW der MK/ 1000 zweikern. Lymphozyten	Anzahl der Kinder	MW der MK/ 1000 zweikern. Lymph.
1,25 - 4,0	8	12,3	8	13,3	4	12,4	20	12,7
4,25 - 6,0	7	11,4	3	12,1	6	15,3	16	12,9
6,5 - 10,0	4	10,7	4	16,2	7	9,4	15	12,1
10,5 - 16,0	10	12,0	4	12,0	1	7,7	15	10,5

Abbildung 24a: Mittelwerte der Mikrokernraten der Altersgruppen (MW=Mittelwert, MK=Mikrokern)

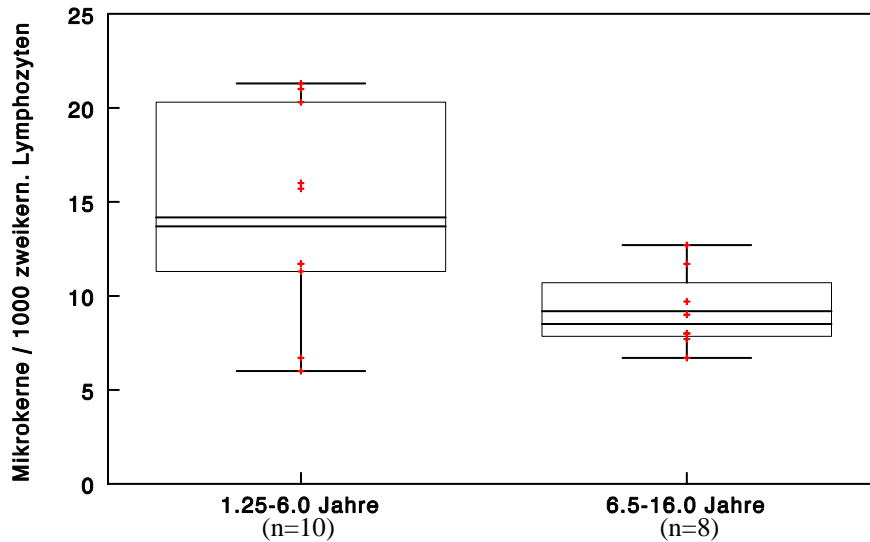


Abbildung 24b: MK-Werte von Vorschul- und Schulkindern mit rauchenden Eltern; der obere Querstrich zeigt den Mittelwert, der untere den Median.

3.1.4. Mikrokernraten in Abhängigkeit vom Geschlecht der Kinder

Zunächst erfolgte eine Einteilung nach dem Geschlecht innerhalb der Gruppen „Nicht-raucher“, „Nicht-zu-Hause-Raucher“ und „Raucher“, wodurch sich sechs Untergruppen ergaben:

Nicht-raucher/männlich: 23; Nicht-raucher/weiblich: 6 Kinder

Nicht-zu-Hause-Raucher/männlich: 14; Nicht-zu-Hause-Raucher/weiblich: 5 Kinder

Raucher/männlich: 8; Raucher/weiblich: 10 Kinder

Die Mikrokernraten der Mädchen der Nicht-raucher- und der „Nicht-zu-Hause-Raucher“-Gruppe lagen tendenziell höher als die der Jungen; dies war in der Raucher-Gruppe genau umgekehrt (Abbildung 25).

Fasste man alle Jungen zu einer Gruppe und alle Mädchen zu einer zweiten Gruppe zusammen, erhielt man eine Jungen-Gruppe von 45 Kindern und eine Mädchen-Gruppe von 21 Kindern.

Das 5 %- und das 95 %-Quantil lagen bei den Mädchen höher, aber – abgesehen vom Mittelwert (Mädchen 12,68 Mikrokerne / 1000 zweikernige Lymphozyten, Jungen 12,11 Mikrokerne / 1000 zweikernige Lymphozyten) – lag der Bereich vom 25 %- bis zum 75 %-Quantil bei den Mädchen niedriger als bei den Jungen (Abbildung 26). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant (p -Wert: 0,618).

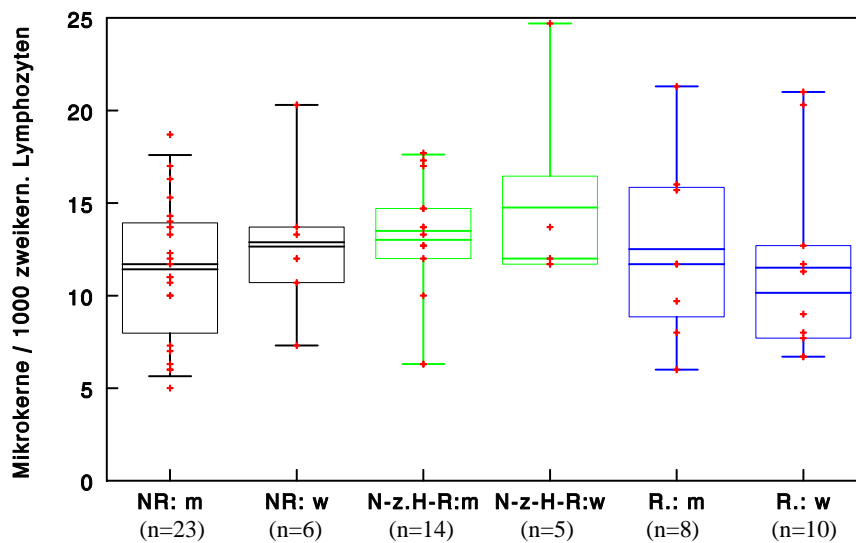


Abbildung 25: Mikrokernraten in Abhängigkeit vom Geschlecht der Kinder und von den Rauchgewohnheiten der Eltern

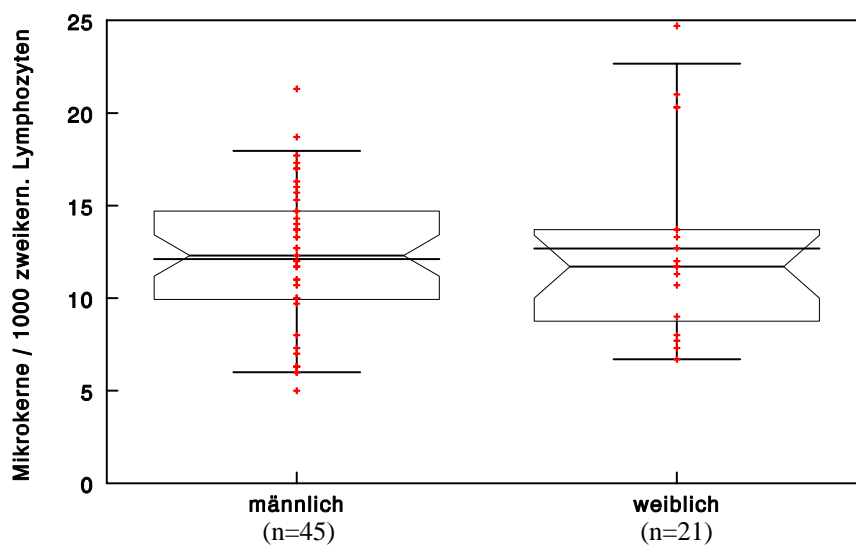


Abbildung 26: Mikrokernraten in Abhängigkeit vom Geschlecht der Kinder

3.2. Schwesterchromatidenaustausche

3.2.1. Allgemeines

Die SCE-Daten von 18 Kindern sind in Tabelle 6 (Anhang) dargestellt. Da bei 2 Patienten nur weniger als 1000 „auswertbare“ Chromosomen gezählt werden konnten, wurden diese nicht in die Auswertung einbezogen. Sie enthält also lediglich die Daten der übrigen 16 Kinder.

Kinder, deren Eltern bzw. andere im Haushalt lebende Personen in den letzten fünf Jahren geraucht hatten, wurden der Raucher- bzw. der „Nicht-zu-Hause-Raucher“-Gruppe zugeordnet. Wenn in den letzten fünf Jahren niemand geraucht hatte, wurden sie der Nichtraucher-Gruppe zugerechnet. Es galten hier also im Allgemeinen dieselben Kriterien wie bei den Mikrokernen. In den Grafiken erfolgte die Angabe der SCEs pro 1000 Chromosomen bis auf die zweite Stelle hinter dem Komma.

3.2.2. SCEs in Abhängigkeit von den Rauchgewohnheiten der Eltern

Die Kinder wurden in eine Nichtraucher-, eine „Nicht-zu-Hause-Raucher“- und eine Raucher-Gruppe eingeteilt. Aufgrund der geringen Patientenzahlen der einzelnen Gruppen war diese Einteilung aber nicht sehr aussagekräftig, so dass sich eine Zuordnung zu nur zwei Gruppen anbot.

So wurden 2 Patienten der „Nicht-zu-Hause-Raucher“-Gruppe der Nichtraucher-Gruppe zugeteilt, da ihre Väter seit mehr als einem Jahr (bezogen auf den Tag der Blutabnahme) Nichtraucher waren und vorher nicht in der Wohnung geraucht hatten. Die übrigen Kinder aus der „Nicht-zu-Hause-Raucher“-Gruppe wurden der Raucher-Gruppe zugeordnet. Dadurch konnte eine Nichtraucher-Gruppe bestehend aus 8 Kindern und eine Raucher-Gruppe aus ebenfalls 8 Kindern gebildet werden (Tabelle 7, Anhang).

Aus Abbildung 27 geht hervor, dass die Werte der Nichtraucher-Gruppe (Mittelwert 157,15 SCEs / 1000 Chromosomen) deutlich höher lagen als die der Raucher-Gruppe (Mittelwert 138,95 SCEs / 1000 Chromosomen).

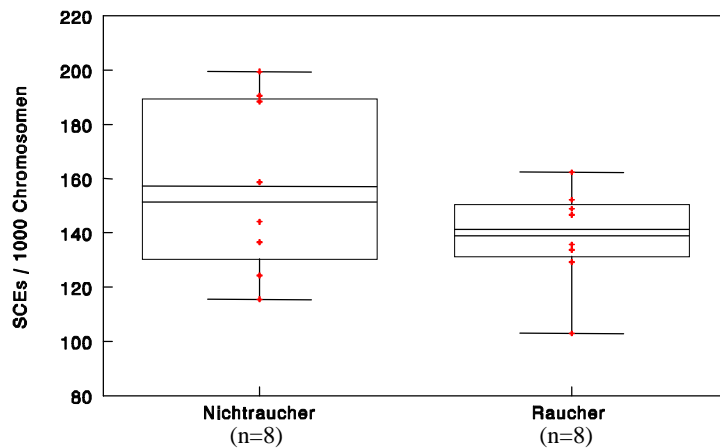


Abbildung 27: SCEs in Abhängigkeit von den Rauchgewohnheiten der Eltern.
Bei den Nichtrauchern zeigt der obere Querstrich den Mittelwert, der untere den Median, bei den Rauchern ist dies umgekehrt.

3.2.3. SCEs in Abhängigkeit vom Alter der Kinder

Auch hier wurde das Alter der Kinder – wie unter 3.1.3. beschrieben – in Altersklassen umgerechnet, wodurch das jüngste Kind der Altersklasse 2,25, das älteste der Altersklasse 13,5 Jahre zugeordnet werden konnte. Abbildung 28 zeigt die Verteilung der SCEs pro 1000 Chromosomen bezogen auf das Alter der Kinder. Dabei ergab sich, dass die SCE-Werte keine Altersabhängigkeit aufwiesen.

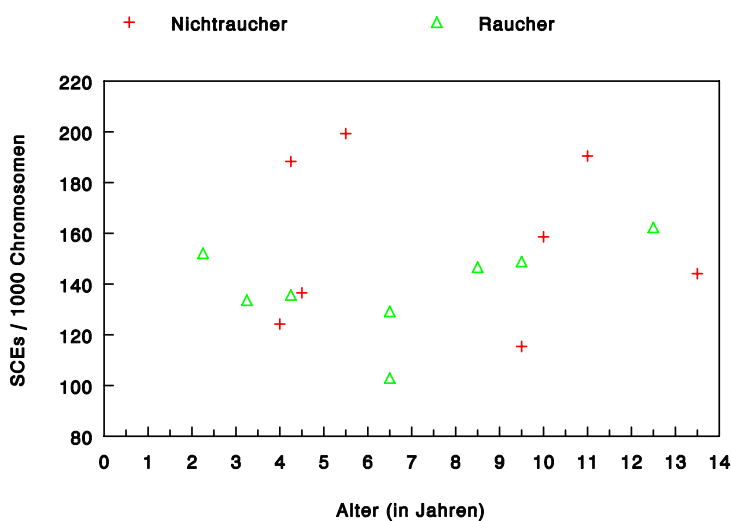


Abbildung 28: SCEs in Abhängigkeit vom Alter der Kinder (Nichtraucher: n=8, Raucher: n=8)

3.2.4. SCEs in Abhängigkeit vom Geschlecht der Kinder

Die Werte der 9 Jungen (Mittelwert 150,51 SCEs / 1000 Chromosomen) lagen etwas höher als die der 7 Mädchen (Mittelwert 144,89 SCEs / 1000 Chromosomen) (Abbildung 29).

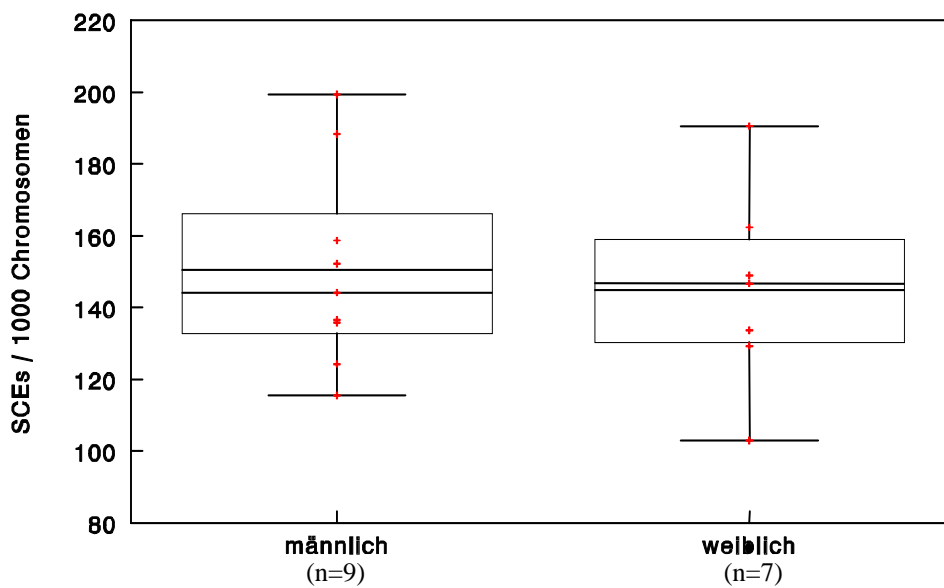


Abbildung 29: SCEs in Abhängigkeit vom Geschlecht der Kinder.

Bei den Jungen stellt der obere Querstrich den Mittelwert dar, der untere den Median.
Bei den Mädchen ist dies umgekehrt.

3.3. 4-Aminobiphenyl-Hämoglobin-Addukte

3.3.1. Allgemeines

Zunächst sei an dieser Stelle auf Tabelle 8 (Anhang) hingewiesen, welche die Patientenergebnisse von Messung A und B mit den einberechneten Tagesfaktoren zeigt. In der Tabelle finden sich Vermerke, welche Werte nicht in die Auswertung der Daten einbezogen wurden. Dazu gehören die Einzelproben, da hier kein zweiter Wert vorlag, sowie wenige Messungen, die mehr als 50 % differierten.

Die Berechnung der Mittelwerte aus Probe A und B zeigt Tabelle 9 (Anhang).

Insgesamt lagen von 115 Kindern Mittelwerte vor.

Die Kinder, deren Eltern oder andere im Haushalt lebende Personen in den letzten drei Monaten nicht geraucht hatten, wurden der Nichtraucher-Gruppe zugeordnet, da die Lebensdauer eines Erythrozyten und somit das Vorhandensein seiner Hämoglobin-Addukte etwa 120 Tage beträgt und davon ausgegangen werden kann, dass nach drei Monaten schon so viele alte Erythrozyten durch neue ersetzt wurden, dass keine erhöhten Adduktspiegel mehr nachweisbar sind. Ansonsten fanden die Kriterien Anwendung, die bereits unter 3.1.1.2. beschrieben wurden.

3.3.2. 4-ABP-Hämoglobin-Addukte in Abhängigkeit von den Rauchgewohnheiten der Eltern

Nach Einteilung der Kinder in drei Gruppen ergab sich folgende Verteilung (Tabelle 10, Anhang): Nichtraucher-Gruppe: 58 Kinder

„Nicht-zu-Hause-Raucher“-Gruppe: 27 Kinder

Raucher-Gruppe: 30 Kinder

Die Verteilung wird in Abbildung 30 gezeigt. Daraus ergibt sich, dass in der Raucher-Gruppe das 5 %- und das 95 %-Quantil höher lagen als in der Nichtraucher-Gruppe.

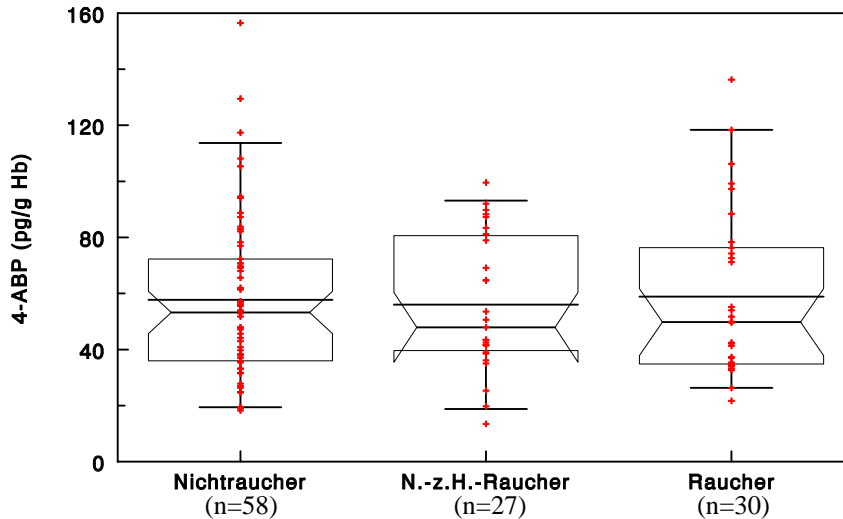


Abbildung 30: 4-ABP-Hämoglobin-Addukte in Abhängigkeit von den Rauchgewohnheiten der Eltern

Nach Zusammenlegen der Raucher- und der „Nicht-zu-Hause-Raucher“-Gruppe umfasste diese neue Gruppe 57 Kinder, die in Abbildung 31 der Nichtraucher-Gruppe mit 58 Kindern gegenübergestellt wurde. In der zusammengelegten Gruppe lagen hierbei das 5 %-, das 25 %- und das 75 %-Quantil höher als in der Nichtraucher-Gruppe, das 95 %-Quantil lag niedriger. Der mit dem t-Test berechnete Unterschied im Mittelwert zwischen den beiden Gruppen (zusammengefasste Raucher-Gruppe 57,52 pg/g Hb, Nichtraucher-Gruppe 57,74 pg/g Hb) war statistisch nicht signifikant (p-Wert: 0,966).

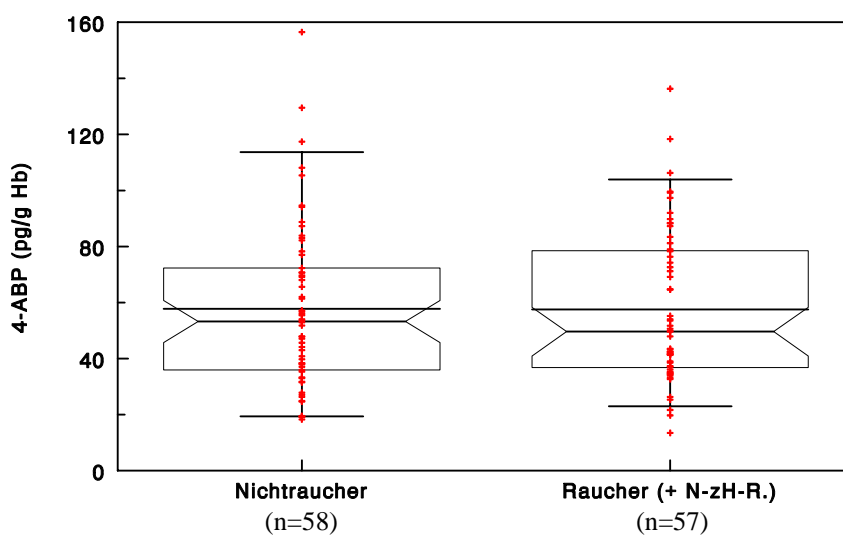


Abbildung 31: 4-ABP-Hämoglobin-Addukte nach Einteilung der Kinder in eine Raucher- und eine Nichtraucher-Gruppe

Bei Einteilung der Kinder nach dem rauchenden Elternteil (Tabelle 11, Anhang) ergab sich Abbildung 32. Die „Vater-Gruppe“, bestehend aus 9 Kindern, wies tendenziell etwas niedrigere Werte auf als die „Mutter-Gruppe“, die ebenfalls 9 Kinder umfasste. Die Gruppe, bei der beide Elternteile rauchten – was bei 12 Kindern der Fall war –, hatte eher niedrige Werte als die beiden anderen Gruppen.

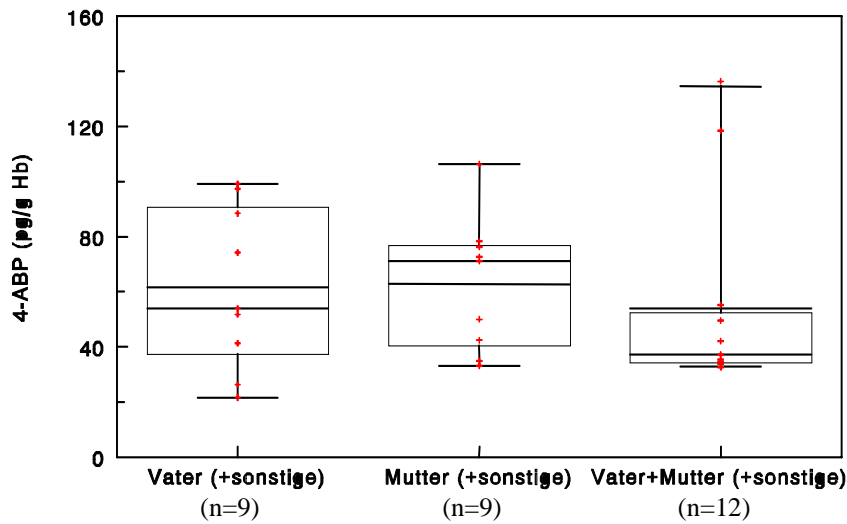


Abbildung 32: Einteilung der Raucher-Gruppe nach dem rauchenden Elternteil. In der Gruppe, in der die Mutter und evtl. eine weitere Person rauchte, stellt der obere Querstrich den Median dar, der untere den Mittelwert; bei den beiden anderen Gruppen ist dies umgekehrt.

Eine Beurteilung der 4-ABP-Mengen nach der Anzahl der gerauchten Zigaretten erwies sich als wenig aussagekräftig, da nur wenige Eltern angegeben hatten, stärkere Raucher zu sein.

3.3.3. 4-ABP-Hämoglobin-Addukte in Abhängigkeit vom Alter der Kinder

Die Kinder wurden wie bei den anderen beiden Methoden (siehe 3.1.3.) in Altersklassen eingeteilt, so dass Kinder zwischen 1,25 und 16 Jahren betrachtet wurden.

Abgesehen von wenigen Ausreißern bewegten sich die Werte in allen Altersklassen im gleichen Bereich. Lediglich in der Raucher-Gruppe fielen die niedrigen Werte ab der Altersklasse 13 auf (Abbildung 33).

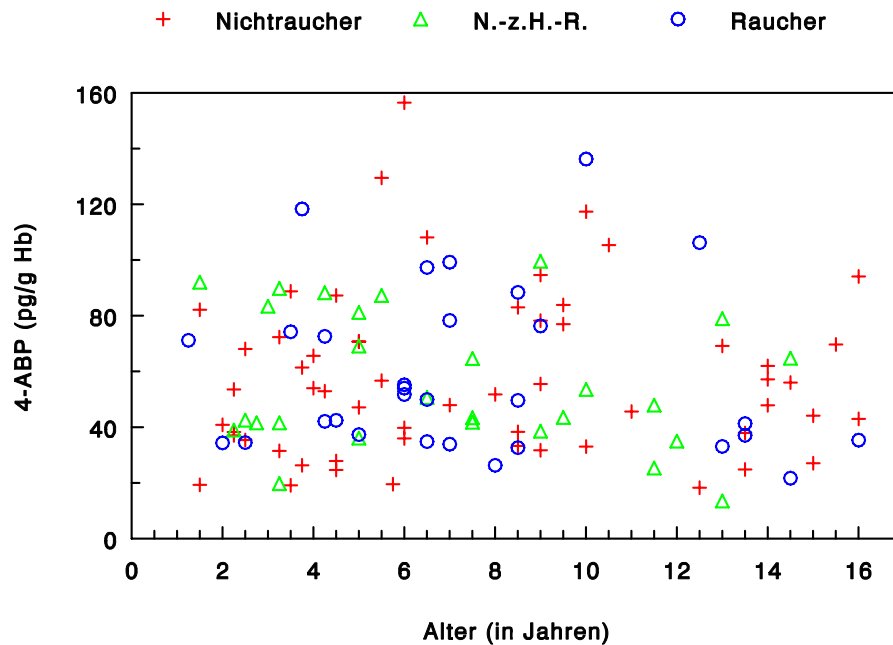


Abbildung 33: 4-ABP-Hämoglobin-Addukte in Abhängigkeit vom Alter der Kinder (Nichtraucher: n=58, Nicht-zu-Hause-Raucher: n=27, Raucher: n=30)

Die Kinder wurden in Abbildung 34 wie bei den Mikrokernen dem Alter entsprechend in Gruppen eingeteilt (Tabelle 12, Anhang).

Es zeigte sich, dass die Gruppe der 1,25 bis 4,0 Jahre alten Kinder mit rauchenden Eltern höhere Adduktspiegel aufwies (66,52 pg/g Hb) als die Kinder der nicht zu Hause rauchenden Eltern (56,18 pg/g Hb) und dass diese wiederum höhere Spiegel hatten als die „Nichtraucher-Kinder“ (49,60 pg/g Hb) (siehe auch Abbildung 35).

Alter	Nichtraucher		Nicht-zu-Hause-Raucher		Raucher		Gesamt	
	Anzahl der Kinder	MW von 4-ABP (pg/g Hb)	Anzahl der Kinder	MW von 4-ABP (pg/g Hb)	Anzahl der Kinder	MW von 4-ABP (pg/g Hb)	Anzahl der Kinder	MW von 4-ABP (pg/g Hb)
1,25 bis 4,0	16	49,60	8	56,18	5	66,52	29	57,44
4,25 bis 6,0	13	63,01	5	72,39	7	50,78	25	62,06
6,5 bis 10,0	14	66,70	8	54,45	12	66,93	34	62,69
10,5 bis 16,0	15	53,48	6	44,25	6	45,79	27	47,84

Abbildung 34: Mittelwerte der 4-ABP-Werte der Altersgruppen

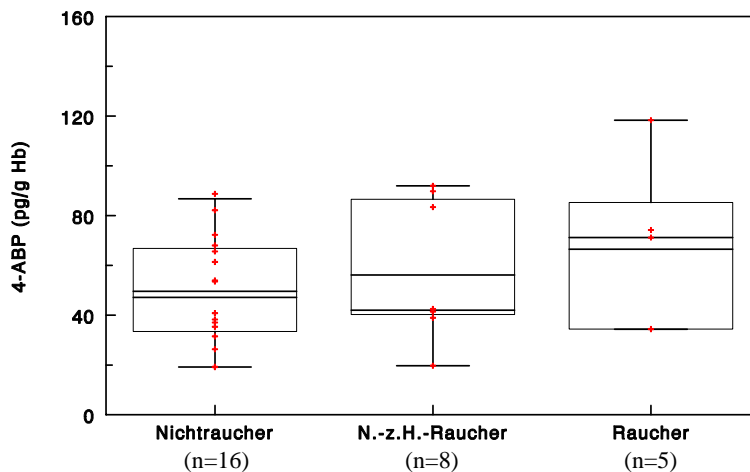


Abbildung 35: 4-ABP-Hämoglobin-Addukt-Werte der Altersgruppe 1,25 bis 4,0 Jahre.
In der Raucher-Gruppe wird der Mittelwert durch den unteren Querstrich dargestellt, der Median durch den oberen. Bei den beiden anderen Gruppen ist dies umgekehrt.

Der Unterschied zwischen den Gruppen diesen Alters war aber statistisch nicht signifikant: p-Wert Nichtraucher-/„Nicht-zu-Hause-Raucher“-Gruppe: 0,531;

p-Wert Nichtraucher-/Raucher-Gruppe: 0,204

p-Wert „Nicht-zu-Hause-Raucher“-/Raucher-Gruppe: 0,564.

3.3.4. 4-ABP-Hämoglobin-Addukte in Abhängigkeit vom Geschlecht der Kinder

Bei Unterteilung der Kinder nach dem Geschlecht innerhalb der Einteilung nach den Rauchgewohnheiten der Eltern ergaben sich folgende 6 Untergruppen:

Nichtraucher/männlich: 46; Nichtraucher/weiblich: 12 Kinder

Nicht-zu-Hause-Raucher/männlich: 17; Nicht-zu-Hause-Raucher/weiblich: 10 Kinder

Raucher/männlich: 11; Raucher/weiblich: 19 Kinder

Die Verteilung der 4-ABP-Werte dieser Gruppierungen geht aus Abbildung 36 hervor. Innerhalb der Nichtraucher-Gruppe lagen die Mädchen etwa im selben Bereich wie die Jungen, bei der „Nicht-zu-Hause-Raucher“- und der Raucher-Gruppe lagen die Jungen etwas höher.

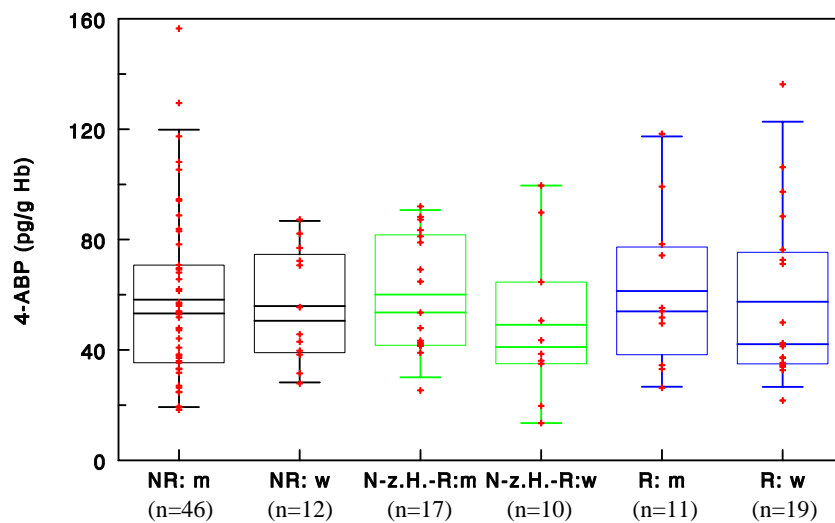


Abbildung 36: 4-ABP-Hämoglobin-Addukte in Abhängigkeit vom Geschlecht der Kinder und von den Rauchgewohnheiten der Eltern

Nach Zusammenlegen der Gruppen zu einer „Männlich“- und einer „Weiblich“-Gruppe zeigte sich (Abbildung 37), dass die Werte der Jungen-Gruppe, bestehend aus 74 Kindern, tendenziell höher lagen (Mittelwert 59,11 pg/g Hb) als die der Mädchen (Mittelwert 54,96 pg/g Hb), die 41 Patienten umfasste. Der Unterschied war aber statistisch nicht signifikant (p-Wert: 0,452).

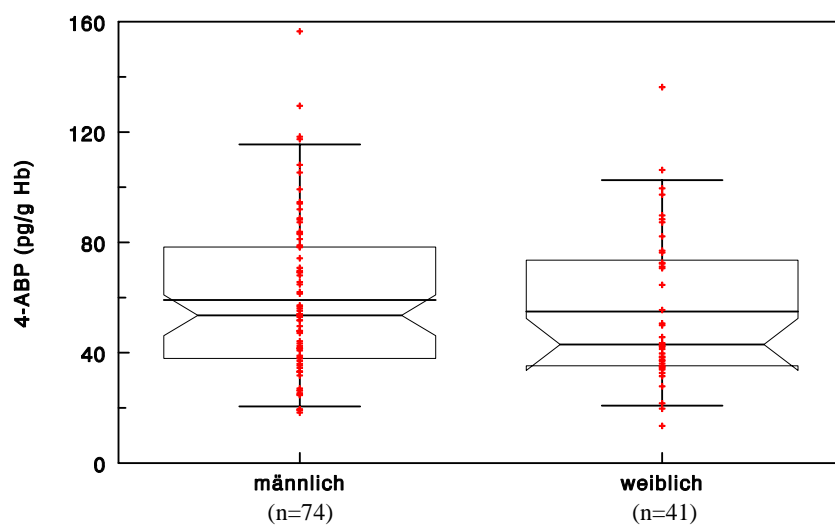


Abbildung 37: 4-ABP-Hämoglobin-Addukte in Abhängigkeit vom Geschlecht der Kinder

3.4. Vergleichende Betrachtung von Mikrokernraten, 4-Aminobiphenyl-Hämoglobin-Addukten und SCE-Werten

In diesen Abschnitt wurden die Patienten einbezogen, von denen Ergebnisse von mindestens zwei Methoden vorlagen, um die Daten im Hinblick auf Zusammenhänge zwischen den Biomarkern zu analysieren (Tabelle 13, Anhang).

Die Kinder 147, 154 und 164, die bei den Mikrokernen bzw. den SCEs der „Nicht-zu-Hause-Raucher“-Gruppe und bei den Hämoglobin-Addukten der Nichtraucher-Gruppe zugeordnet worden waren, wurden in diesem Abschnitt bei allen Methoden der Nichtraucher-Gruppe zugeteilt, um eine Gegenüberstellung durchführen zu können. Die Einteilung in die Nichtraucher-Gruppe wird dadurch begründet, dass die Väter bzw. Eltern dieser drei Kinder seit mehr als einem Jahr Nichtraucher waren und vorher nicht in der Wohnung geraucht hatten.

Die Mikrokerne pro 1000 zweikernige Lymphozyten von 11 Kindern – 5 Nichtraucher- und 6 Raucher- (+ „Nicht-zu-Hause-Raucher“-) Kinder – wurden den SCEs pro 1000 Chromosomen derselben Kinder in Abbildung 38 gegenübergestellt.

Bei den Raucher- (+ „Nicht-zu-Hause-Raucher“-) Kindern war ein Abfall der Mikrokernrate mit steigenden SCE-Werten zu erkennen. Betrachtete man die Gruppen zusammen, waren mit zunehmenden SCE-Werten eher Mikrokernraten im gleichen Wertebereich festzustellen.

Mit dem Vergleich der 4-Aminobiphenyl- und SCE-Ergebnisse von 16 Kindern, 8 Nichtraucher- und 8 Raucher- (+ „Nicht-zu-Hause-Raucher“-) Kinder, befasst sich Abbildung 39. Auch hier sind keine Auffälligkeiten in Bezug auf die Verteilung der Ergebnisse erkennbar.

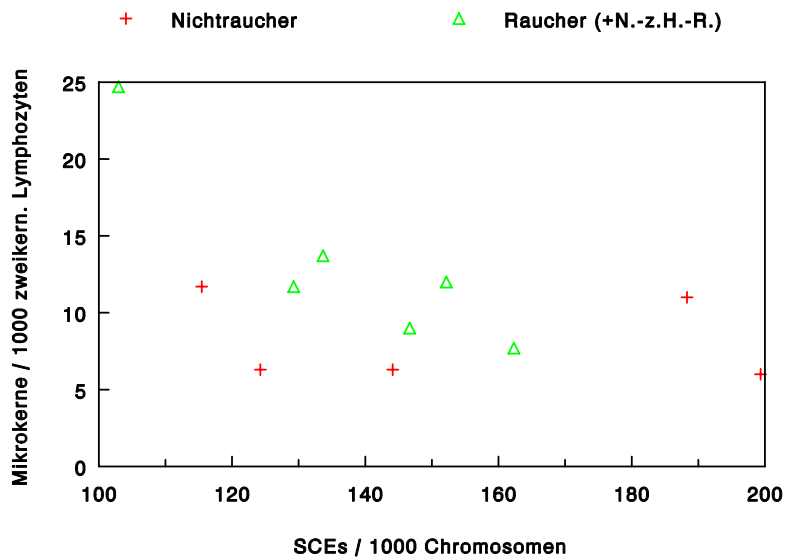


Abbildung 38: Vergleichende Betrachtung von Mikrokernraten und SCE-Werten (Nichtraucher: n=5, Raucher (+Nicht-zu-Hause-Raucher): n=6)

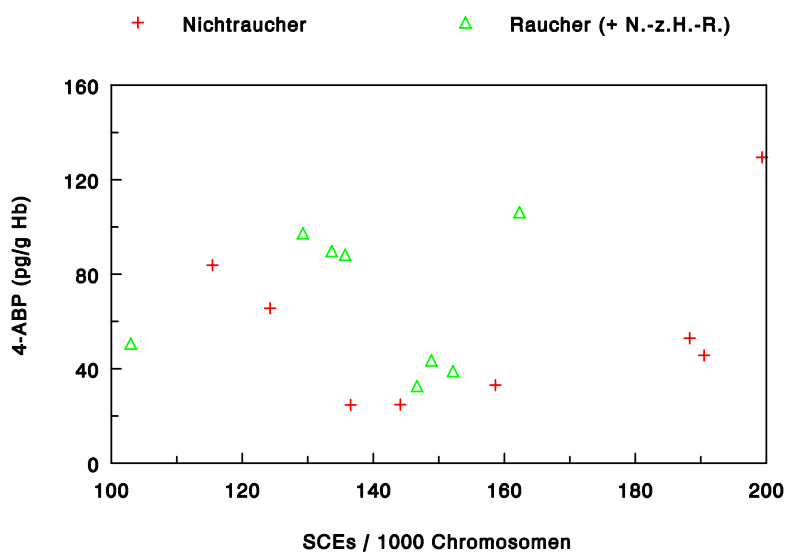


Abbildung 39: Vergleichende Betrachtung von 4-ABP-Hämoglobin-Addukten und SCE-Werten (Nichtraucher: n=8, Raucher (+Nicht-zu-Hause-Raucher): n=8)

In die Gegenüberstellung der 4-Aminobiphenyl-Ergebnisse und der Mikrokernraten konnten insgesamt 65 Kinder einbezogen werden: 30 Nichtraucher-, 17 „Nicht-zu-Hause-Raucher“- und 18 Raucher-Kinder.

Während sich in Abbildung 40 bei der Nichtraucher-Gruppe eine Tendenz zu sinkenden 4-ABP-Werten bei steigenden Mikrokernraten abzeichnete, war bei der „Nicht-zu-

Hause-Raucher“- und der Raucher-Gruppe bei steigenden Mikrokernraten eher ein Trend zu 4-ABP-Werten im mittleren Bereich zu erkennen.

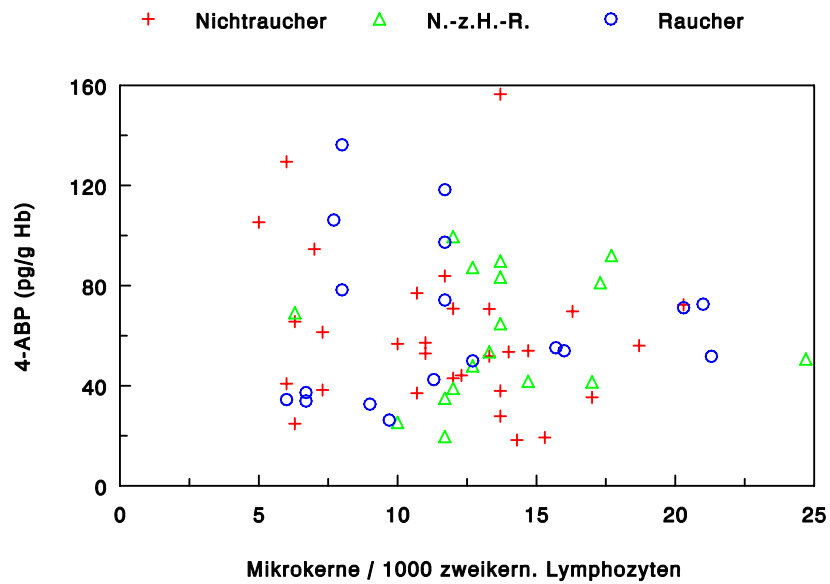


Abbildung 40: Vergleichende Betrachtung von 4-ABP-Hämoglobin-Addukten und Mikrokernraten (Nichtraucher: n=30, Nicht-zu-Hause-Raucher: n=17, Raucher: n=18)

3.5. Allergien

3.5.1. Allgemeines

Die Angaben zu den Allergien wurden ausschließlich dem Fragebogen und Telefongesprächen mit den Angehörigen zur Klärung von Einzelheiten entnommen.

Aus dem Bogen wurden hierzu folgende Punkte berücksichtigt:

- 1.6. Treten bei oder nach Tierkontakt deutliche Beschwerden auf?
- 1.7. Bestehen Unverträglichkeiten gegen bestimmte Nahrungsmittel?
 - 2.1.1. Allergien
 - 2.1.3.2. Asthma
 - 2.1.4.1. Neurodermitis
- 3.3.2. Familienanamnese: Allergien/Neurodermitis

Keine Berücksichtigung fanden die Unterpunkte 2.1.3.1. und 3.3.1. (chron. Bronchitis) des Fragebogens, da hier nicht unbedingt eine allergische Genese zugrunde liegen muss, und 1.8. (Gab es vermehrt Schwellungen/Rötungen/Jucken bei Insektenstichen?), da dies bei fast allen Kindern bejaht wurde und somit davon ausgegangen werden muss, dass die Eltern hier auch die nach einem Insektenstich normale Hautreaktion als „positiv“ betrachtet haben.

Nicht einbezogen wurden außerdem wage Angaben wie „stellenweise Ekzeme“ oder „1x Nesselsucht“, sowie „Windeldermatitis“, da hier keine allergische Genese zugrunde liegt, und „Sonnenallergie“, da diese ebenfalls nicht als allergische, sondern als photo-traumatische bzw. phototoxische Reaktion zu werten ist.

Aufgrund ihrer nicht IgE vermittelten Reaktion wurden die „Pflanzenallergie“, die Nickel- bzw. Kobalt-Allergie (Typ IV-Reaktion) und die Unverträglichkeit von braunem Pflaster hier auch nicht einbezogen.

Bei der Arzneimittel-Allergie bzw. -Unverträglichkeit, der Allergie auf bestimmte Insektengifte und der allergischen Reaktion auf Schimmelpilze waren so wenig Patienten vorhanden, dass diese aus der Betrachtung herausgelassen wurden.

Anhand der übrigen Angaben konnten folgende Allergie-Gruppen gebildet werden, die atopische Erkrankungen darstellen, wobei die Nahrungsmittel-Unverträglichkeiten hier aufgrund der relativ hohen Fallzahlen ebenfalls berücksichtigt wurden, obwohl sie – wie in der Einleitung schon erläutert – von einigen Autoren nicht dazugerechnet werden:

- Neurodermitis
- Allergische Rhinitis: Pollen-, Tierhaar-, Hausstaubmilben-Allergie
- Asthma
- Nahrungsmittel-Allergie, -Unverträglichkeit
- Mehrfach-Atopiker

Der Begriff "Mehrfach-Atopiker" kam für Kinder mit mehreren Typ I-Allergien zur Anwendung. Ein Patient mit mehreren atopischen Erkrankungen wurde in jede entsprechende Gruppe aufgenommen sowie zusätzlich in die Gruppe der Mehrfach-Atopiker.

Bei den Nahrungsmittel-Unverträglichkeiten war keine Unterscheidung zwischen allergisch bedingten und pseudoallergischen Unverträglichkeiten möglich, so dass in dieser Gruppe auch Pseudoallergiker beinhaltet sein könnten.

Neurodermitiker, die eine Nahrungsmittel-Unverträglichkeit angaben, wurden auch noch separat in die „Nahrungsmittel-Gruppe“ aufgenommen.

Falls zu einem Allergie-Bereich von den Eltern keine Angaben gemacht bzw. das Feld leer gelassen worden war, wurde davon ausgegangen, dass hier bei dem Kind keine Allergie vorlag. Bei einem Atopiker-Kind, in dessen Familienanamnese lediglich eine Nickel- bzw. Kobalt-Allergie vorkam, wurde, da diese Allergien keine atopischen Erkrankungen sind, die Familienanamnese als „negativ“ bezeichnet.

In der Familienanamnese fanden folgende Verwandtschaftsgrade Berücksichtigung: Eltern, Geschwister, Großeltern, Onkel bzw. Tanten, Cousins und Cousinen.

3.5.2. Betrachtung der Atopien

Nach Ansetzen der oben genannten Kriterien konnten 116 Kinder in die Betrachtung einbezogen werden.

87 Kinder (75 %) waren keine Atopiker. Davon hatten 24 Kinder (27,6 %, bezogen auf die Zahl der Nicht-Atopiker), eine positive Familienanamnese in Bezug auf atopische Erkrankungen. Bei den übrigen 63 Kindern war sie negativ oder unbekannt.

25 % der Kinder (n = 29) waren Atopiker. Davon hatten 15 Kinder eine positive Familienanamnese (51,7 %, bezogen auf die Zahl der Atopiker), 9 eine negative und bei 5 Kindern war sie unbekannt.

Somit war der prozentuale Anteil der Kinder mit positiver Familienanamnese bei den Atopikern höher (51,7 %) als bei den Nicht-Atopikern (27,6 %).

Die Verhältnisse sind in Abbildung 41 dargestellt, wobei die Kinder mit unbekannter Familienanamnese denen mit negativer zugeordnet wurden.

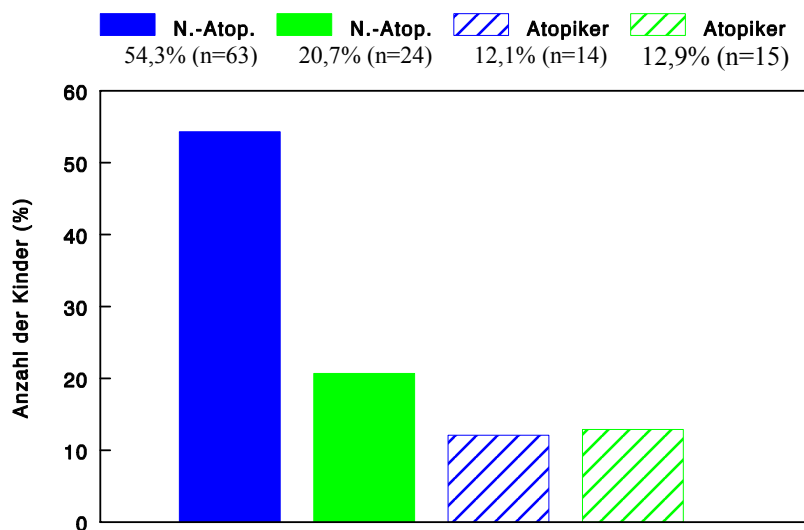


Abbildung 41: Einteilung nach Familienanamnese auf atopische Erkrankungen bezogen auf die Gesamtzahl der einbezogenen Kinder (116 Kinder = 100 %) (blau: negative, grün: positive Familienanamnese)

Innerhalb der atopischen Erkrankungen fand sich folgende Verteilung, wobei ein Mehrfach-Atopiker in jeder Gruppe extra aufgeführt wurde (Tabelle 14, Anhang):

10 Kinder hatten Neurodermitis, 19 allergische Rhinitis, 6 Kinder hatten Asthma, 8 eine Nahrungsmittel-Allergie bzw. -Unverträglichkeit und 9 Kinder waren Mehrfach-Atopiker.

3.5.3. Vergleichende Betrachtung von atopischen Erkrankungen und Rauchgewohnheiten der Eltern

Die Gruppe der Nicht-Atopiker wurde nach den Rauchgewohnheiten der Eltern unterteilt (Tabelle 15, Anhang). Dabei setzte man die Kriterien an, die bereits unter 3.1.1.2. beschrieben wurden.

Kinder, deren Eltern innerhalb der letzten 5 Jahre aufgehört hatten zu rauchen, teilte man der „Ex-Raucher“-Gruppe zu. Kinder, deren Eltern in den letzten 5 Jahren begonnen hatten zu rauchen, wurden der Raucher- bzw. der „Nicht-zu-Hause-Raucher“-Gruppe zugeordnet.

Von den insgesamt 87 Kindern ohne atopische Erkrankungen wurden 41 Kinder (47,1 %) der Nichtraucher-Gruppe, 22 Kinder der kombinierten „Nicht-zu-Hause-Raucher“-/„Ex-Raucher“-Gruppe und 24 Kinder der Raucher-Gruppe zugeteilt.

Nach Zusammenfassen der Raucher- mit der „Nicht-zu-Hause-Raucher“-/„Ex-Raucher“-Gruppe ergab sich der Anteil der Kinder, die in den letzten 5 Jahren zu Hause rauchexponiert waren. Davon waren 46 Kinder betroffen (52,9 %).

Entsprechend den Nicht-Atopikern teilte man die Atopiker ein (Tabelle 16, Anhang). Der Nichtraucher-Gruppe wurden 8 Kinder zugeordnet (27,6 %), der kombinierten „Nicht-zu-Hause-Raucher“-/„Ex-Raucher“-Gruppe 13 Kinder und der Raucher-Gruppe 8 Kinder. Der Anteil der in den letzten 5 Jahren rauchexponierten Kinder belief sich demnach auf 21 Kinder (72,4 %).

Prozentual gesehen war also der Anteil der rauchexponierten Kinder bei den Atopikern höher (72,4 %) als bei den Nicht-Atopikern (52,9 %).

Die Anteile der einzelnen Gruppen bezogen auf die Gesamtzahl der berücksichtigten 116 Kinder (100 %) sind in Abbildung 42 dargestellt, wobei die „Nicht-zu-Hause-Raucher“-/„Ex-Raucher“-Gruppe und die Raucher-Gruppe zusammengefasst betrachtet wurden.

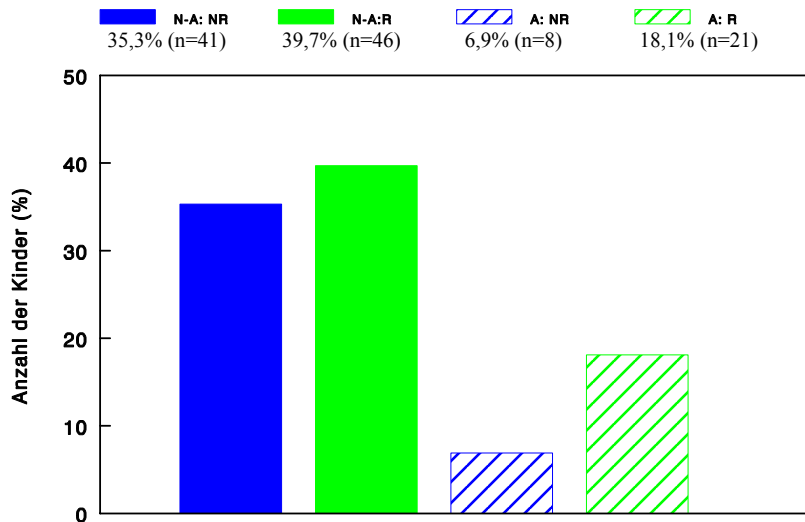


Abbildung 42: Einteilung der Nicht-Atopiker und Atopiker nach den Rauchgewohnheiten der Eltern (NR: Nichtraucher-Gruppe, R: zusammengefasste Raucher-Gruppe; N-A: Nicht-Atopiker, A: Atopiker)

Teilte man die Kinder primär nach den Rauchgewohnheiten der Eltern ein (Abbildung 43), ergab sich eine Nichtraucher-Gruppe von 49 Kindern, wovon 41 (83,7 %, bezogen auf die Zahl der „Nichtraucher-Kinder“) Nicht-Atopiker und 8 (16,3 %) Atopiker waren. 35 Kinder konnten der „Nicht-zu-Hause“-/„Ex-Raucher“-Gruppe zugeordnet werden, 32 Kinder der Raucher-Gruppe. In der zusammengelegten rauchexponierten Gruppe waren von den 67 Kindern 46 Nicht-Atopiker (68,7 %, bezogen auf die Zahl der rauchexponierten Kinder) und 21 Atopiker (31,3 %).

Damit war der prozentuale Anteil der Atopiker bei den rauchexponierten Kindern größer (31,3 %) als bei den nicht rauchexponierten (16,3 %).

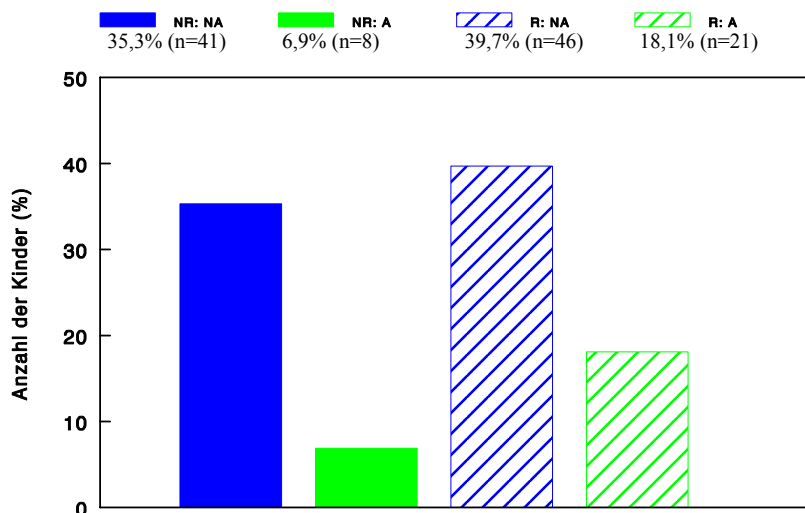


Abbildung 43: Einteilung nach Rauchgewohnheiten und atopischen Erkrankungen bezogen auf die Gesamtzahl der einbezogenen 116 Kinder (100 %)

3.5.4. Vergleichende Betrachtung von Familienanamnese (in Bezug auf atopische Erkrankungen) und Rauchgewohnheiten der Eltern

Bei Einteilung der Kinder nach den Rauchgewohnheiten der Eltern unabhängig davon, ob sie Atopiker waren oder nicht, ergab sich eine aus 49 Kindern bestehende Gruppe nicht rauchexponierter Kinder. Davon hatten 17 (34,7 %, bezogen auf die Zahl der „Nichtraucher-Kinder“) eine positive Familienanamnese in Bezug auf atopische Erkrankungen, bei 32 (65,3 %) war sie negativ oder unbekannt.

In der „Nicht-zu-Hause“-/„Ex-Raucher“-Gruppe hatten 13 eine positive Familienanamnese, 22 eine negative oder unbekannt. Von den 32 Kindern, deren Eltern zu Hause rauchten, zeigten 9 eine positive, 23 eine negative oder unbekannt Familienanamnese. Nach Zusammenfassen der beiden letzten Gruppen ergab sich die Gruppe der rauchexponierten Kinder bestehend aus 67 Jungen und Mädchen. Davon hatten 22 (32,8 %, bezogen auf die Zahl der rauchexponierten Kinder) eine positive Anamnese, 45 (67,2 %) eine negative oder unbekannt.

Bei den rauchexponierten Kindern zeigte sich somit im Hinblick auf den prozentualen Anteil der Jungen und Mädchen mit positiver Familienanamnese (32,8 %) ein diskreter Unterschied im Vergleich zu den nicht rauchexponierten (34,7 %).

Die Anteile der Gruppen rauchexponierter und nicht rauchexponierter Kinder an der Gesamtzahl der 116 berücksichtigten Kinder (100 %) zeigt Abbildung 44.

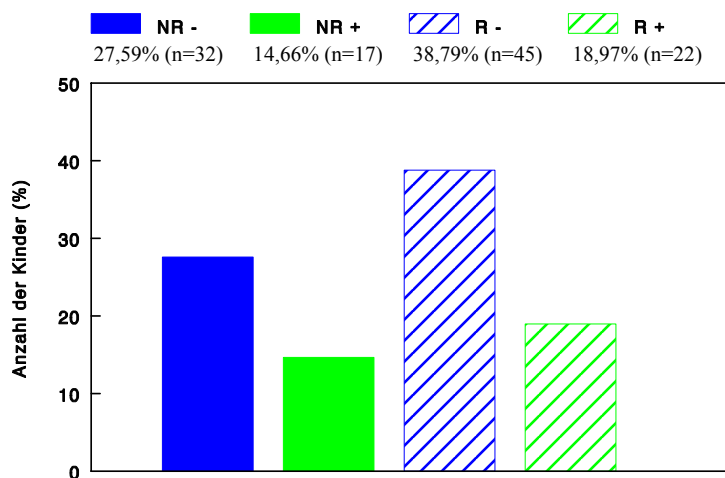


Abbildung 44: Einteilung nach Familienanamnese und Rauchgewohnheiten (NR: Nichtraucher, R: zusammengefasste Raucher-Gruppe; blau: negative, grün: positive Familienanamnese)

3.5.5. Betrachtung von atopischen Erkrankungen in Abhängigkeit vom Geschlecht

Insgesamt standen 75 Jungen 41 Mädchen gegenüber. Von den Jungen hatten 17, also 22,7 % (bezogen auf die Anzahl der Jungen), atopische Erkrankungen, 58 (77,3 %) hatten keine. Im Gegensatz dazu waren 12 Mädchen Atopiker (29,3 %, bezogen auf die Anzahl der Mädchen) und 29 Nicht-Atopiker (70,7 %).

Somit war – prozentual gesehen – der Anteil der Atopiker unter den Mädchen höher (29,3 %) als unter den Jungen (22,7 %).

Abbildung 45 zeigt die Anteile der Gruppen bezogen auf die Gesamtzahl der einbezogenen 116 Kinder (100 %).

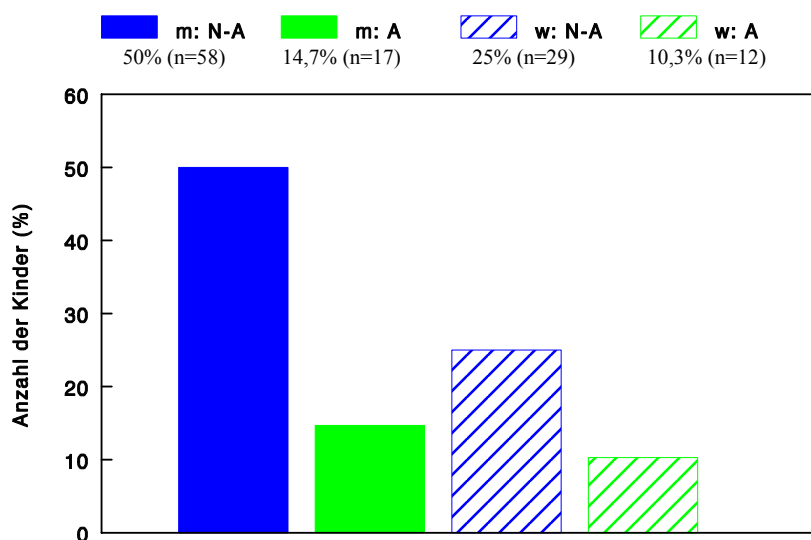


Abbildung 45: Atopische Erkrankungen und Geschlecht
(m: männlich, w: weiblich; N-A: Nicht-Atopiker, A: Atopiker)

3.5.6. Vergleichende Betrachtung von Atopien und Mikrokernen

Die Patienten, von denen Mikrokern-Ergebnisse vorlagen, wurden in die Gruppen „Nicht-Atopiker“ und „Atopiker“ eingeteilt. Hierbei wurden 61 Kinder berücksichtigt (Tabelle 17, Anhang).

Die Anzahl der Nicht-Atopiker belief sich auf 46 (75,4 %), die der Atopiker auf 15 (24,6 %). Es zeigte sich (Abbildung 46), dass die Mikrokernraten der Atopiker etwas höher lagen als die der Nicht-Atopiker (Mittelwert der Atopiker 12,7, der Nicht-Atopiker 12,0 Mikrokern / 1000 zweikernige Lymphozyten). Der Unterschied war statistisch aber nicht signifikant (p-Wert: 0,609).

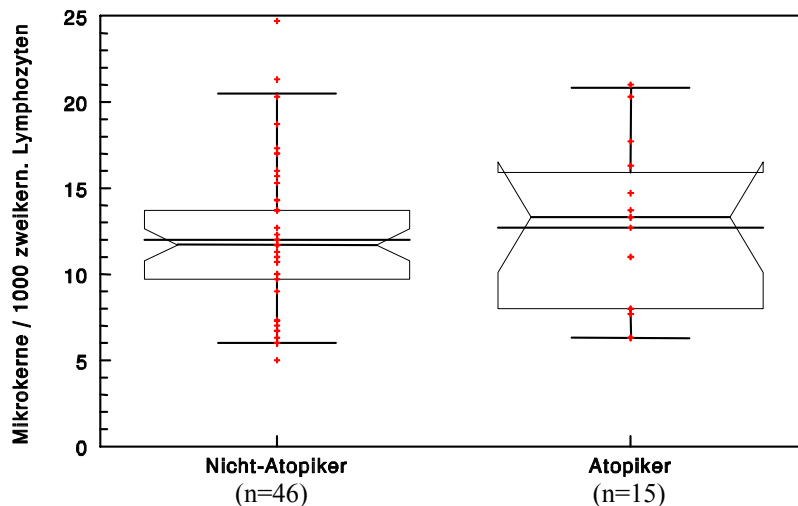


Abbildung 46: Mikrokernraten bei Nicht-Atopikern und Atopikern

Die Atopiker- und die Nicht-Atopiker-Gruppe wurden nach den Rauchgewohnheiten der Eltern unterteilt. Hierbei legte man dieselben Maßstäbe an wie unter 3.5.3.

So ergab sich bei den Nicht-Atopikern eine Nichtraucher-Gruppe von 22 Kindern, was – bezogen auf die Gesamtzahl der Nicht-Atopiker (46 Kinder) – 47,8 % entspricht, sowie eine kombinierte „Nicht-zu-Hause-Raucher“-/„Ex-Raucher“-Raucher-Gruppe von 24 Kindern (52,2 %).

Bei den Atopikern umfasste die Nichtraucher-Gruppe 5 Kinder (bezogen auf die Gesamtzahl der Atopiker entspricht dies 33,3 %), die kombinierte „Nicht-zu-Hause-Raucher“-/„Ex-Raucher“-Raucher-Gruppe besteht aus 10 Kindern (66,7 %).

Somit war der prozentuale Anteil der rauchexponierten Atopiker etwa doppelt so hoch wie der Anteil der nicht rauchexponierten Atopiker. Bei den Nicht-Atopikern hingegen entsprach der Anteil der rauchexponierten Kinder etwa dem der nicht rauchexponierten.

Die Verteilung der Mikrokernraten der einzelnen Gruppen zeigt Abbildung 47. Bei den Nicht-Atopikern der kombinierten „Nicht-zu-Hause-Raucher“-/„Ex-Raucher“-/Raucher-Gruppe lagen höhere Mikrokernraten vor (Mittelwert: 12,5 Mikrokernkerne / 1000 zweikernige Lymphozyten) als bei der Nicht-Atopiker-Nichtraucher-Gruppe (Mittelwert: 11,5 Mikrokernkerne / 1000 zweikernige Lymphozyten).

Eine entsprechende Beurteilung bei den Atopikern erschien nicht sinnvoll, da die Nichtraucher-Gruppe zu wenig Kinder umfasste.

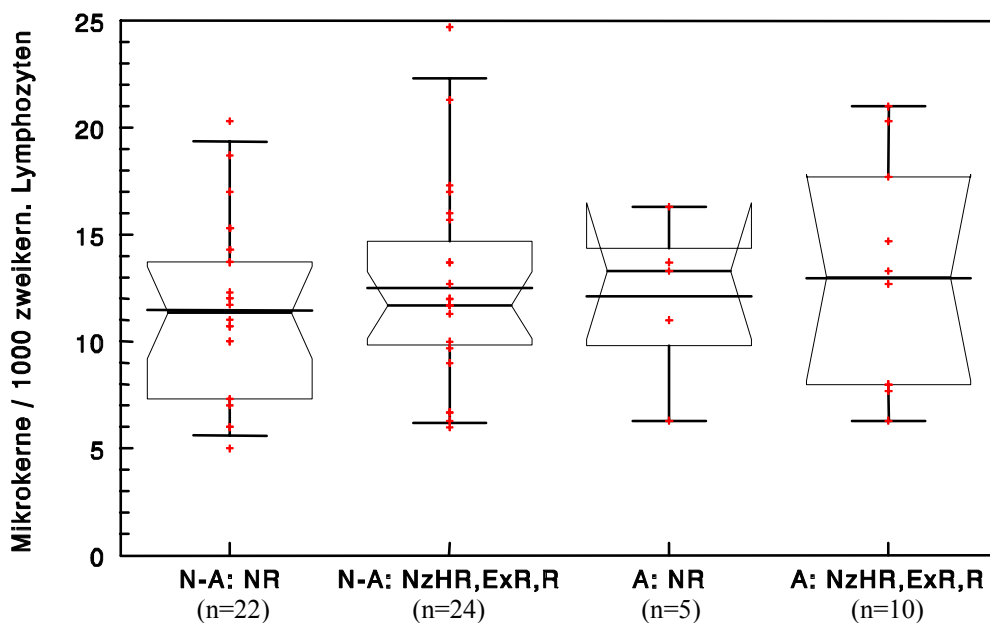


Abbildung 47: Mikrokernraten nach Einteilung der Nicht-Atopiker und Atopiker nach den Rauchgewohnheiten der Eltern (N-A: Nicht-Atopiker, A: Atopiker; NR: Nichtraucher, NzHR,ExR,R: kombinierte Raucher-Gruppe)

3.5.7. Vergleichende Betrachtung von Atopien und SCEs

Aufgrund des geringen Patientenpotentials wurde an dieser Stelle nur eine Einteilung nach bestehender bzw. nicht bestehender atopischer Erkrankung vorgenommen (Tabelle 18, Anhang).

Hierbei zeigte sich, dass der Mittelwert der SCEs pro 1000 Chromosomen bei den Atopikern (143,23 SCEs/1000 Chromosomen) nicht höher lag als bei den Nicht-Atopikern (151,90 SCEs/1000 Chromosomen).

3.5.8. Vergleichende Betrachtung von Atopien und 4-ABP-Hämoglobin-Addukten

Von den 115 Kindern, von denen 4-Aminobiphenyl-Ergebnisse vorliegen, konnten 105 in die Auswertung einbezogen werden. Bei den übrigen 10 Kindern lagen andere Allergie-Formen vor, die an dieser Stelle keine Berücksichtigung finden sollen.

Es erfolgte eine Einteilung in Atopiker und Nicht-Atopiker. Diese wurden wiederum unterteilt in eine Nichtraucher- und eine kombinierte „Nicht-zu-Hause-Raucher“-/„Ex-Raucher“-Raucher-Gruppe. Dabei ergab sich prozentual gesehen eine ähnliche Verteilung wie bei den Mikrokernen unter 3.5.6. (Tabelle 19, Anhang):

- Nicht-Atopiker: 79 Kinder (75,2 %), davon 37 „Nichtraucher-Kinder“ (46,8 %, bezogen auf die Zahl der Nicht-Atopiker) und 42 rauchexponierte Kinder (53,2 %);
- Atopiker: 26 Kinder (24,8 %), davon 7 „Nichtraucher-Kinder“ (26,9 %, bezogen auf die Zahl der Atopiker) und 19 Kinder der kombinierten Raucher-Gruppe (73,1 %).

Auch hier war der prozentuale Anteil der rauchexponierten Atopiker etwa 2-3 x so hoch wie der Anteil der nicht rauchexponierten, wohingegen die Anteile der rauchexponierten und nicht rauchexponierten Nicht-Atopiker etwa gleich groß waren.

Abbildung 48 zeigt die Verteilung der 4-ABP-Ergebnisse der Untergruppen. Die Werte der Nichtraucher der Nicht-Atopiker-Gruppe (Mittelwert 63,05 pg/g Hb) lagen hierbei tendenziell höher als die der kombinierten Raucher-Gruppe (Mittelwert 51,84 pg/g Hb). Bei den Atopikern war dies umgekehrt (Mittelwert der Nichtraucher-Gruppe: 51,49 pg/g Hb, Mittelwert der kombinierten Raucher-Gruppe: 64,86 pg/g Hb).

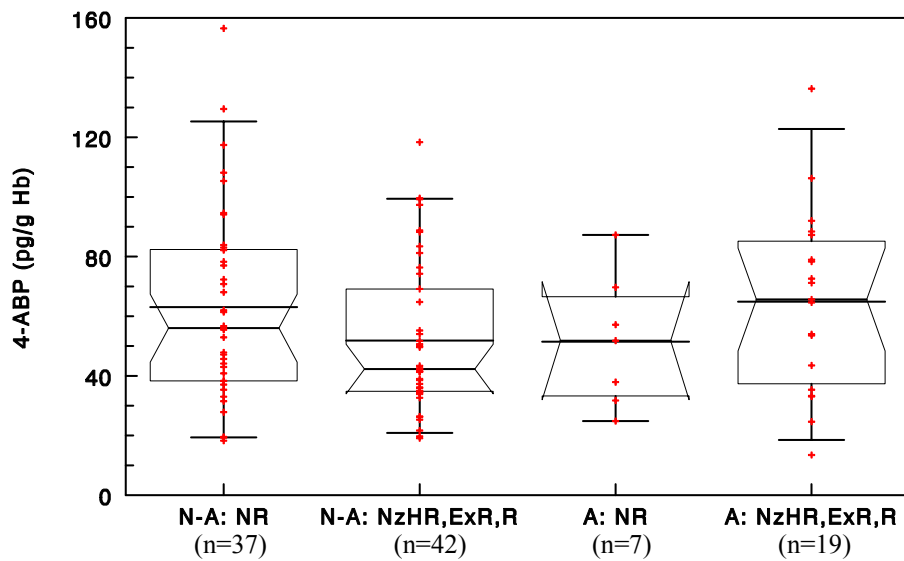


Abbildung 48: 4-ABP nach Einteilung der Nicht-Atopiker und Atopiker nach den Rauchgewohnheiten der Eltern

Nach Zusammenfassen der Untergruppen zur Gruppe der Nicht-Atopiker und Atopiker ergab sich Abbildung 49. Dabei lagen die Werte der Atopiker (Mittelwert 61,26 pg/g Hb) tendenziell über denen der Nicht-Atopiker (Mittelwert 57,09 pg/g Hb); dies erwies sich aber statistisch als nicht signifikant (p-Wert: 0,526).

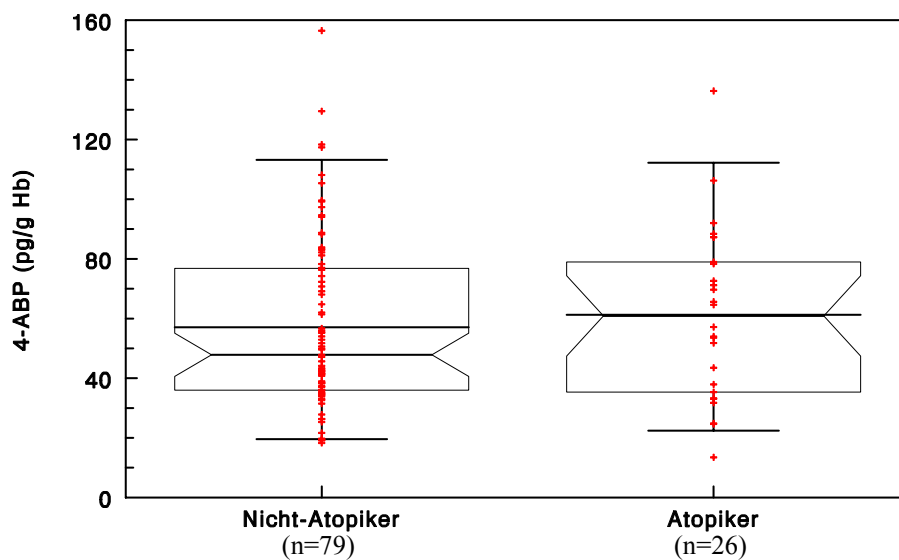


Abbildung 49: 4-ABP-Hämoglobin-Addukte bei Nicht-Atopikern und Atopikern

3.6. HNO-Erkrankungen

3.6.1. Allgemeines

Die Angaben zu den Diagnosen der Kinder wurden ausschließlich den Krankenakten entnommen. Für die Betrachtung entscheidend war die bei Aufnahme des Kindes in die Studie im Vordergrund stehende Diagnose.

Falls bei einem Kind mehrere Diagnosen beschrieben waren, die mit großer Wahrscheinlichkeit zusammenhängen, wurde es nach der Diagnose eingeteilt, die den anderen am ehesten zu Grunde liegen könnte. Wenn bei einem Kind z. B. Adenoide im Zusammenhang mit einem Paukenerguss, einem Seromukotympanon, einer chronischen Rhinitis oder einer chronischen Otitis media diagnostiziert worden waren, wurde das Kind in die Gruppe „Tonsillitis, Tonsillenhypertrophie, Adenoide“ eingeteilt, weil die vier genannten Diagnosen wahrscheinlich auf die Adenoide zurückzuführen sind.

Bei Vorliegen eines Cholesteatoms wurden andere Diagnosen wie „Adhäsivprozess“ bzw. „Paukenerguss“ diesem als im Vordergrund stehende Leitdiagnose untergeordnet.

Wenn mehrere Diagnosen aus dem HNO-Gebiet bekannt waren, die wahrscheinlich nicht zusammenhängen, wurde das Kind nach der Diagnose eingeteilt, für die ein Zusammenhang mit Passivrauchen diskutiert wird, wie z. B. chronische Entzündungen, Cholesteatome, Tonsillenhypertrophie, Adenoide und Tubenbelüftungsstörungen.

Keine Berücksichtigung fanden Allergien, weil diese – zwar ohne die Angaben aus den Krankenakten – schon in 3.5. ausführlich abgehandelt wurden und zu wenige Ergebnisse aus Prick- und RAST-Testungen der Kinder vorlagen.

3.6.2. Betrachtung der HNO-Erkrankungen

Es blieben 108 Kinder übrig, die nach ihrer Diagnose in 10 verschiedene Gruppen eingeteilt wurden (Tabelle 20, Anhang):

- Gruppe 1: 4 Kinder mit chronischer Siebbein-Kieferhöhlenentzündung, chronischer Sinusitis bzw. Pansinusitis und/oder chronischer Rhinitis
- Gruppe 2: 45 Kinder mit Tonsillitis, Tonsillenhyperplasie und/oder Adenoiden
- Gruppe 3: 5 Kinder mit Erkrankungen, die in der Regel aufgrund von Tubenbelüftungsstörungen entstehen, z. B. Adhäsivprozesse, Seromukotympanon und Paukenergüsse
- Gruppe 4: 21 Kinder mit chronischer Otitis media und/oder Cholesteatom
- Gruppe 5: 2 Kinder mit chronischer Lymphadenitis
- Gruppe 6: 17 Kinder mit Fehlbildungen im Kopf-Hals-Bereich, z. B. Fehlbildungen der Ohrmuschel, abstehende Ohren, Halszyste oder präaurikuläre Fistel, oder mit HNO-Erkrankungen, die sich mit großer Wahrscheinlichkeit auf die angeborene Grunderkrankung des Kindes (z. B. Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Saethre-Chatzen-Syndrom, Trisomie 21) zurückführen lassen
- Gruppe 7: 6 Kinder mit Traumata (z. B. Trommelfellperforation, Nasenbeinfraktur, Septumdeviation, Lärmtrauma) oder Bronchialfremdkörpern
- Gruppe 8: 3 Kinder mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich (myxoider Weichgewebs-tumor, zentrales Riesenzellgranulom, Pilomatrixom)
- Gruppe 9: 3 Kinder, die aufgrund von Taubheit oder Schwerhörigkeit ein Cochlear-implantat erhielten
- Gruppe 10: 2 Kinder mit akuten Erkrankungen (Peritonsillarabszess, akute Sinusitis).

3.6.3. Vergleichende Betrachtung von HNO-Erkrankungen und Rauchgewohnheiten der Eltern

Die Kinder wurden nach den Rauchgewohnheiten ihrer Eltern verschiedenen Gruppen zugeordnet, wobei die bereits in 3.5.3. beschriebenen Kriterien angewendet wurden. Die Diagnose-Gruppen 5 und 10 wurden wegen ihrer geringen Gruppengröße in diese Betrachtung nicht einbezogen, so dass 104 Kinder bei der Einteilung berücksichtigt werden konnten.

Von den 104 Kindern (100 %) wurden 45, also 43,27 %, der Nichtraucher-Gruppe zugeordnet, weitere 32 der kombinierten „Nicht-zu-Hause-Raucher“-/„Ex-Raucher“-Gruppe und 27 der Raucher-Gruppe (Tabelle 21, Anhang). Nach Zusammenfassen der „Nicht-zu-Hause-Raucher“-/„Ex-Raucher“-Gruppe mit der Raucher-Gruppe ergab sich mit 59 Kindern (56,73 %) der Anteil der Kinder, die in den letzten 5 Jahren rauchexponiert waren.

Die Kinder wurden dann nach ihren Diagnosen in zwei „Über-Gruppen“ eingeteilt. Die erste „Über-Gruppe“ umfasste die Diagnose-Gruppen 1 bis 4, also Kinder mit Erkrankungen der oberen Atemwege wie chronische Entzündungen, Cholesteatome, Tubenbelüftungsstörungen, Tonsillenhypertrophie und Adenoide. Für diese Erkrankungen wird ein Zusammenhang mit Passivrauchen diskutiert. Die zweite „Über-Gruppe“ enthielt mit den Diagnose-Gruppen 6 bis 9 Kinder mit sonstigen HNO-Erkrankungen (angeborene Fehlbildungen, Tumoren, Traumata, Schwerhörigkeit), wobei für diese Erkrankungen eine Assoziation mit postnataler Tabakrauch-Belastung als unwahrscheinlich angenommen werden kann.

Der Gruppe mit den oberen Atemwegs-Erkrankungen konnten dadurch insgesamt 75 Kinder (100 %) zugeordnet werden, davon 29 (38,7 %) der Nichtraucher-Gruppe, 25 der „Nicht-zu-Hause-Raucher“-/„Ex-Raucher“-Gruppe und 21 der Raucher-Gruppe. Nach Zusammenfassen der beiden letzten Gruppen belief sich der Anteil der in den letzten 5 Jahren rauchexponierten Kinder auf 46 (61,3 %). Demgegenüber umfasste die Gruppe mit den sonstigen HNO-Erkrankungen mit 29 Kindern (100 %) 16 „Nicht-raucher-Kinder“ (55,2 %), 7 „Nicht-zu-Hause-Raucher-/Ex-Raucher-Kinder“ und 6 „Raucher-Kinder“. Die beiden letzten Gruppen ergaben zusammen 13 Kinder (44,8 %). Somit war der Anteil der rauchexponierten Kinder in der Gruppe mit den oberen Atemwegs-Erkrankungen höher als in der Gruppe der Kinder mit sonstigen HNO-Erkrankungen.

In Abbildung 50 ist dies dargestellt. Die Raucher- und die „Nicht-zu-Hause-Raucher“-/„Ex-Raucher“-Gruppe wurden dabei zusammengefasst.

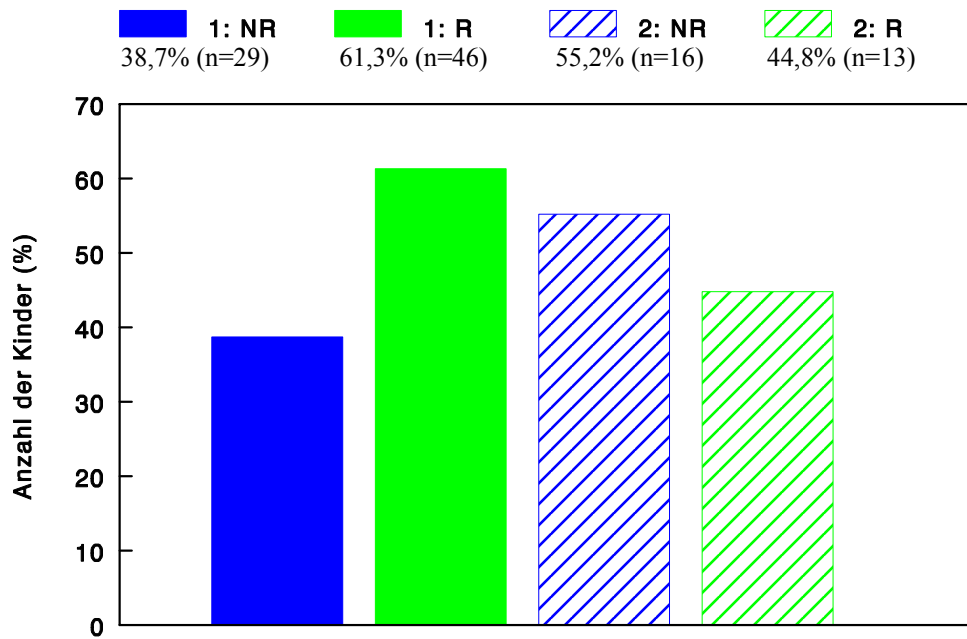


Abbildung 50: Einteilung der „Über-Gruppen“ nach den Rauchgewohnheiten der Eltern
 (1: Gruppe mit oberen Atemwegs-Erkrankungen, 2: Gruppe mit sonstigen HNO-Erkrankungen; NR: Nichtraucher, R: „Nicht-zu-Hause“-/„Ex-Raucher“, Raucher)

Um den Gegensatz der Anteile der rauchexponierten und nicht rauchexponierten Kinder besser herauszustellen, wurden die drei größten Diagnose-Gruppen (Gruppe 2, 4 und 6) zusätzlich separat betrachtet (Abbildung 51), wobei die „Nicht-zu-Hause-Raucher“-/„Ex-Raucher“- und die Raucher-Gruppe zusammengefasst wurden.

Bei den Erkrankungen des lymphatischen Rachenrings (Gruppe 2) und den chronischen Ohrerkrankungen (Gruppe 4), die durch Passivrauch hervorgerufen sein könnten, fand sich folgende Verteilung: Gruppe 2 enthielt mit 45 Kinder (100 %) 17 Kinder (37,8 %) der Nichtraucher-Gruppe und 28 Kinder (62,2 %) der kombinierten Raucher-Gruppe. Gruppe 4, die insgesamt 21 Kinder (100 %) umfasste, wies eine nahezu identische prozentuale Verteilung auf: 38,1 % (8 Kinder) waren „Nichtraucher-Kinder“, 61,9 % (13 Kinder) gehörten der kombinierten Raucher-Gruppe an.

In Gruppe 6, die Kinder mit Fehlbildungen im Kopf-Hals-Bereich oder mit HNO-Erkrankungen bei angeborener Grunderkrankung repräsentierte, sah die Verteilung etwas anders aus: 52,9 % (9 Kinder) der insgesamt 17 Kinder gehörten der Nichtraucher-Gruppe an, 47,1 % (8 Kinder) der kombinierten Raucher-Gruppe.

Der prozentuale Anteil der rauchexponierten Kinder war damit in Gruppe 2 und 4 höher als in Gruppe 6.

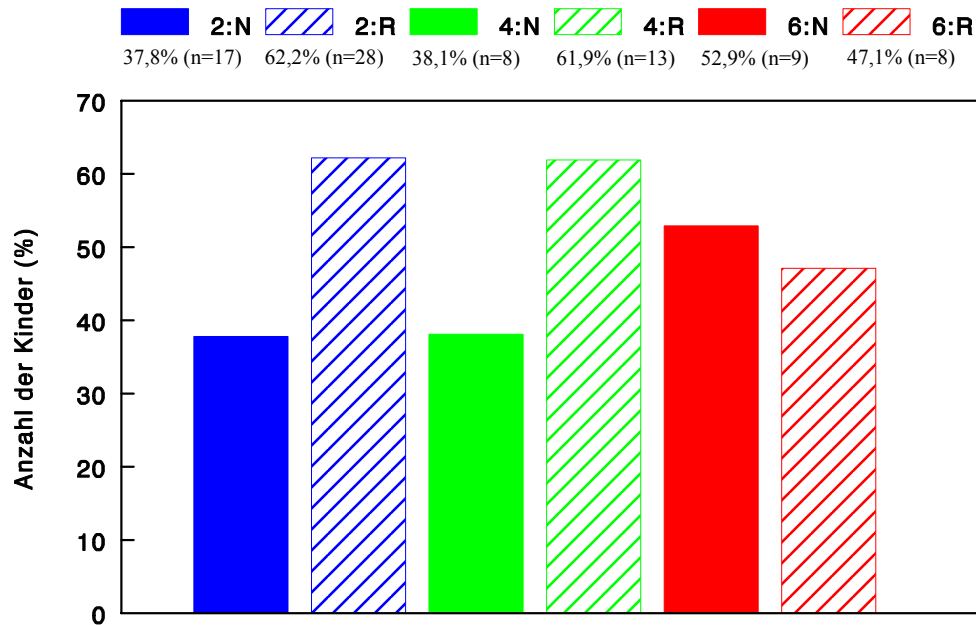


Abbildung 51: Einteilung der Gruppen 2 (Erkrankungen des lymphatischen Rachenrings), 4 (chronische Ohrerkrankungen) und 6 (angeborene Störungen); N: Nichtraucher, R: „Nicht-zu-Hause“-/„Ex-Raucher“, Raucher

3.6.4. Vergleichende Betrachtung von HNO-Erkrankungen und Mikrokernen

Mikrokern-Ergebnisse lagen von 55 Kindern, deren Daten bei Auswertung der HNO-Erkrankungen berücksichtigt wurden, vor. Diese Kinder fasste man – wie in 3.6.3. beschrieben – in zwei „Über-Gruppen“ zusammen, so dass sich in der ersten wieder die Kinder mit den oberen Atemwegs-Erkrankungen (Diagnose-Gruppen 1 bis 4) befanden und in der zweiten die mit sonstigen HNO-Erkrankungen (Diagnose-Gruppen 6 bis 9) (Tabelle 22, Anhang).

Dabei zeigte sich, dass die Mikrokernraten der 38 Kinder mit oberen Atemwegserkrankungen etwa im selben Bereich lagen wie die der 17 Kinder mit sonstigen HNO-Erkrankungen (Abbildung 52).

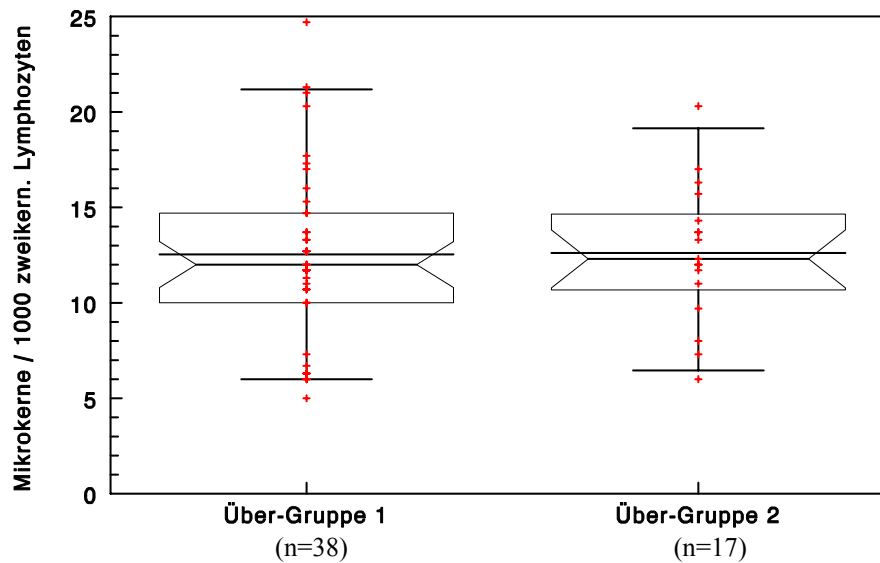


Abbildung 52: Mikrokernraten der „Über-Gruppen“ 1 (obere Atemwegs-Erkrankungen) und 2 (sonstige HNO-Erkrankungen)

3.6.5. Vergleichende Betrachtung von HNO-Erkrankungen und SCEs

Von den Kindern, die bei der Betrachtung der Diagnosen berücksichtigt wurden, waren bei 11 SCE-Werte bekannt. Diese Kinder teilte man – wie oben – in Kinder mit oberen Atemwegs-Erkrankungen und Kinder mit sonstigen HNO-Erkrankungen ein (Tabelle 23, Anhang). Dabei zeigte sich, dass die Mittelwerte beider Gruppen fast identisch waren (Gruppe mit oberen Atemwegs-Erkrankungen: 149,40 SCEs / 1000 Chromosomen, Gruppe mit sonstigen HNO-Erkrankungen: 147,40 SCEs / 1000 Chromosomen).

3.6.6. Vergleichende Betrachtung von HNO-Erkrankungen und 4-ABP-Hämoglobin-Addukten

94 Kinder, von denen 4-ABP-Hämoglobin-Addukte vorlagen und deren Daten in die Betrachtung der HNO-Erkrankungen einbezogen worden waren, wurden in Kinder mit oberen Atemwegs-Erkrankungen und Kinder mit sonstigen HNO-Erkrankungen aufgeteilt, so dass die erste Gruppe 68 und die zweite 26 Kinder enthielt (Tabelle 24, Anhang).

Abbildung 53 zeigt die Verteilung der Werte, wobei der Mittelwert der ersten Gruppe (57,76 pg/g Hb) etwas über dem der zweiten Gruppe (55,36 pg/g Hb) lag, was sich aber statistisch als nicht signifikant erwies (p-Wert: 0,703). Außerdem umfasste die erste Gruppe einen größeren Werte-Bereich.

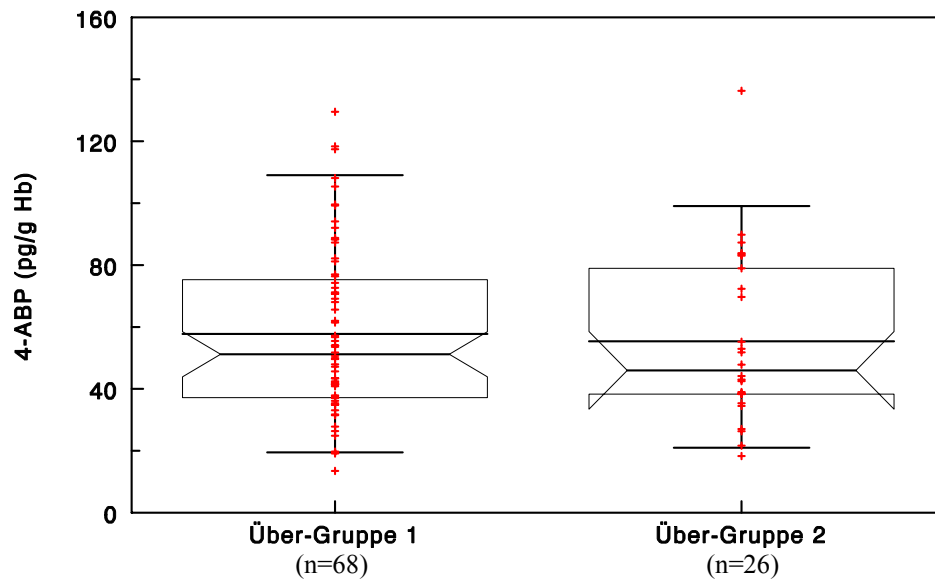


Abbildung 53: 4-ABP-Hämoglobin-Addukte der „Über-Gruppen“ 1 (Gruppe mit oberen Atemwegs-Erkrankungen) und 2 (Gruppe mit sonstigen HNO-Erkrankungen)

4. Diskussion

4.1. Biomarker

4.1.1. Alter und Geschlecht

4.1.1.1. Mikrokerne

Als eines der zentralen Ereignisse im zellulären Alterungsprozess könnte die Akkumulation von DNA-Schäden betrachtet werden. Dabei kommt es zu einer zunehmenden Beeinträchtigung von metabolischen und DNA-Reparatur-Enzymen, wodurch die Empfänglichkeit für exogene und endogene genotoxische Agenzien steigt, was schließlich zu einer Ansammlung von DNA-Schäden führt (Hanawalt et al. 1992, Randerath et al. 1992, Bohr 1995, Kruk et al. 1995, Bolognesi et al. 1997).

Was den Zusammenhang zwischen Alter und Mikrokerneln betrifft, zeigten die meisten der bisherigen Studien einen altersabhängigen Anstieg der Mikrokernelnraten (Nordic Study Group 1990, Fenech et al. 1994, Bolognesi et al. 1997, Barale et al. 1998, Fenech 1998, Bolognesi et al. 1999, Bonassi et al. 2001, Bukvic et al. 2001). Bei Fenech und Morley (1986) war ein Anstieg der Mikrokernelnraten von 4,3 % pro Jahr bei Probanden zwischen 20 und 85 Jahren zu beobachten.

Auch das Geschlecht scheint einen Einfluss auf die Mikrokernelnrate zu haben (Nordic Study Group 1990, Fenech et al. 1994, Bonassi et al. 1995, Bolognesi et al. 1997, Barale et al. 1998, Fenech 1998, Bolognesi et al. 1999, Bonassi et al. 2001, Bukvic et al. 2001), wobei die Werte der Frauen im Allgemeinen höher liegen als die der Männer.

Bei Bonassi et al. (2001) war die Steigerung der Werte der Frauen gegenüber denen der Männer nur nach dem 30. Lebensjahr eindeutig, bei Barale et al. (1998) zeigten sich erst ab 40 Jahren bei den Frauen signifikant höhere Mikrokernelnraten. Bonassi et al. (1995) beschrieben einen Anstieg beider Geschlechter bis zur Altersklasse 45-54 Jahre, wo der geschlechtsspezifische Unterschied am größten war. In den Altersklassen davor war er bei Weitem nicht so hoch und auch in den Klassen danach nicht, da die Werte der Frauen wieder absanken und die der Männer etwa gleich blieben. Ein Abfall der Werte

der Frauen zeigte sich auch bei Bolognesi et al. (1999), hier allerdings erst ab dem 60. Lebensjahr.

Der geschlechtsspezifische Unterschied wird einem Aneuploidie-Phänomen zugeschrieben. Aneuploidie ist die Abweichung vom physiologischen, vollständigen Chromosomensatz. Von diesem Phänomen scheinen sowohl Autosomen als auch Geschlechtschromosomen betroffen zu sein (Catalan et al. 1995, Bolognesi et al. 1997), wobei bei Frauen v. a. das X-Chromosom verloren zu gehen scheint (Galloway und Buckton 1978, Hando et al. 1994, Stone und Sandberg 1995, Bolognesi et al. 1997) und bei Männern das Y-Chromosom (Nath et al. 1995, Bolognesi et al. 1997). Es wäre möglich, dass die Autosomen mit derselben Häufigkeit verloren gehen wie die Geschlechtschromosomen, aber ihr Verlust führt zum Zelltod, weil sie Gene enthalten, die erforderlich sind für das Überleben des Lymphozyten. Im Gegensatz dazu dürfte der Verlust des inaktiven X-Chromosoms bei Frauen und der des Y-Chromosoms bei Männern toleriert werden (Hando et al. 1994). Diese Geschlechtschromosomen scheinen auch bevorzugt in Mikrokern integriert zu werden (Tucker et al. 1996, Catalan et al. 2000, Bukvic et al. 2001). So fanden sich z. B. bei Hando et al. (1994) in 72,2 % der Mikrokern zweikerniger Zellen von Frauen X-Chromosomen (Barale et al. 1998). Eine Ursache für solche Chromosomen-Verluste könnte z. B. eine Zentromer-Dysfunktion sein (Hando et al. 1994, Bonassi et al. 1995, Bolognesi et al. 1997).

Der Abfall der Mikrokern enthaltenden Zellen, der in einigen Studien (Bonassi et al. 1995, Bolognesi et al. 1999) bei Frauen nach der Menopause beobachtet wurde, könnte aber auch auf hormonelle Effekte, die die Mikrokernrate beeinflussen, hinweisen (Bonassi et al. 1995).

In diese Arbeit wurden Kinder von einem Jahr bis hin zu Jugendlichen kurz vor ihrem 16. Geburtstag eingeschlossen. Hierbei konnte mit steigendem Alter keine Tendenz zu höheren Mikrokernraten beobachtet werden (Abbildung 23), bei Beurteilung der Altersgruppen zeigte sich sogar eher eine Tendenz zu niedrigeren Werten (Abbildung 24a).

In diesem Altersbereich scheint somit keine Altersabhängigkeit vorzuliegen. Außerdem ist der Einfluss weiterer Faktoren auf die Mikrokernrate, z. B. akuter Infekte, zu vermuten, da „akute Infekte die Mikrokernrate zu erhöhen“ scheinen (persönliche

Mitteilung Prof. Stopper). Dies könnte die vereinzelt hohen Mikrokernraten im Vorschulalter erklären (Abbildung 23), da Infekte in dieser Altersklasse häufig vorkommen.

Dass es Unterschiede zwischen der vorliegenden Untersuchung und den bereits existierenden Studien gibt, könnte außerdem an den verschiedenen Altersklassen liegen, die untersucht wurden. Bei Fenech et al. (1994) wurden keine Kinder einbezogen; die Probanden waren von 20 bis 89 Jahre alt. Bolognesi et al. (1997) untersuchten zwar auch Kinder und Jugendliche, aber diese wurden zu einer Altersgruppe (1-19 Jahre) zusammengefasst und als Referenzgruppe für alle anderen Altersgruppen verwendet. Bonassi et al. (2001) betrachteten nur die 0- bis 9-Jährigen als Referenzgruppe. Die 10- bis 19-Jährigen hatten ganz ähnliche Werte wie sie. In dieser Studie lagen auch erst die Altersklassen über 30 Jahren signifikant über der Referenzgruppe. Keine der genannten Studien untersuchte also ausschließlich Kinder oder nahm eine genauere Einteilung in diesem Altersbereich vor.

Bei Betrachtung des Geschlechts lag – abgesehen vom Mittelwert – der Bereich vom 25 %- bis zum 75 %-Quantil bei den Jungen höher als bei den Mädchen (Abbildung 26). Dies könnte daran liegen, dass Jungen in diesem Alter eher einmal rauchen als Mädchen. Der Unterschied erwies sich aber statistisch als nicht signifikant (p -Wert: 0,618). Außerdem ist die Beurteilbarkeit der Daten dadurch eingeschränkt, dass die Jungen-Gruppe mehr als doppelt so groß war wie die Mädchen-Gruppe.

Aus den vorliegenden Daten könnte geschlossen werden, dass die Erhöhung der Mikrokernraten nicht nach Jahren, sondern erst nach Jahrzehnten – also nach etwa 20 Jahren – zu sehen ist, was mit der Studie von Bonassi et al. (2001) vereinbar wäre.

Was den Geschlechtsunterschied angeht, beschrieben schon Bonassi et al. (1995), dass die Rolle des Geschlechts in den ersten Jahrzehnten begrenzt ist. Bei Bonassi et al. (2001) waren in 9 der beteiligten Laboratorien die Werte der Männer höher als die der Frauen. Dies könnte – laut Bonassi et al. (2001) – u. a. damit zusammenhängen, dass 2 dieser Institute Daten von Kindern auswerteten und der Unterschied zwischen Frauen und Männern in dieser Studie erst ab 30 Jahren eindeutig war. Es kann wohl davon ausgegangen werden, dass der Geschlechtsunterschied erst ab dem Erwachsenenalter erkennbar ist.

4.1.1.2. Schwesterchromatidenaustausche

Zur Frage, ob SCE-Werte altersabhängig sind, gibt es widersprüchliche Ergebnisse. Auf der einen Seite existieren Studien, die die Hypothese unterstützen, dass die SCE-Rate mit dem Alter ansteigt, so z. B. die von Husgafvel-Pursiainen et al. (1980), Waksvik et al. (1981), Soper et al. (1984), Das et al. (1985), Sarto et al. (1985), Husum et al. (1986), Wulf et al. (1986), Nordic Study Group (1990), Lazutka et al. (1994), Bolognesi et al. (1997). Auf der anderen Seite konnten einige Autoren dies nicht nachweisen wie z. B. Morgan und Crossen (1977), Dewdney et al. (1986), Bender et al. (1988), Bukvic et al. (2001). Diese Widersprüche führen Bolognesi et al. (1997) darauf zurück, dass sich die Studien in einigen wichtigen Aspekten wie dem Altersbereich der untersuchten Bevölkerung und der Anzahl der Probanden unterscheiden und dass möglicherweise andere Einfluss nehmende Faktoren bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurden. So schien bei Barale et al. (1998) das Alter nach Angleichung von Lebensstil-Faktoren signifikant assoziiert zu sein mit dem Anstieg der SCE-Durchschnittswerte.

Neben den Studien, die einen Anstieg der SCE-Rate mit dem Alter zeigen, gibt es aber auch einige wenige, die einen Abfall mit dem Alter beobachteten. So konnten Wen und Liew (1983) bei normalen nichtrauchenden Personen unter 70 Jahren keinen Alters-effekt feststellen, wohingegen die SCE-Raten der Probanden über 70 Jahren signifikant niedriger waren. Ganguly (1995), der insgesamt weder einen altersabhängigen Anstieg noch einen Abfall nachweisen konnte, beobachtete, dass männliche Probanden der Altersklasse von 1-20 Jahren höhere SCE-Werte aufwiesen als die 51- bis 60-Jährigen. Solche Studien bilden aber die Minderzahl.

Die Hypothese, dass kleine Kinder niedrigere SCE-Werte haben als Erwachsene, wird unterstützt von Funes-Cravioto et al. (1977), Husgafvel-Pursiainen et al. (1980) und Schmidt und Sanger (1981) (Wulf et al. 1986). Wulf et al. (1986), die nur Kinder von 1-19 Jahren untersuchten, zeigten einen starken Anstieg der SCE-Raten in früher Kindheit und einen leichteren bei älteren Kindern. Diesen Studien zufolge haben Kinder also niedrigere SCE-Werte als Erwachsene, die durch Kindheit und Jugend hindurch zu steigen scheinen. Die Ursache dafür ist unklar. Gegen hormonelle Änderungen als Auslöser spricht, dass bei Wulf et al. (1986) der größte Anstieg nicht während der Pubertät, sondern in früher Kindheit beobachtet wurde, so dass eine zunehmende

mutagene Belastung relativ zur Lebenszeit der Lymphozyten als Ursache wahrscheinlicher zu sein scheint (Wulf et al. 1986). Außerdem könnte die mit dem Alter steigende SCE-Rate mit dem Vorkommen von Subpopulationen schwer geschädigter Lymphozyten zusammenhängen. Die Daten von Singh et al. (1990) weisen darauf hin, dass innerhalb einer kleinen Lymphozyten-Subpopulation ein altersabhängiger Abfall der DNA-Reparatur-Fähigkeit auftritt, so dass diese Zellen mehr DNA-Schäden ansammeln und mehr SCEs haben könnten (Lazutka et al. 1994).

Das Geschlecht scheint die SCE-Rate zu beeinflussen, wobei Frauen tendenziell eine größere Anzahl von SCEs zu haben scheinen als Männer (Hedner et al. 1982, Soper et al. 1984, Wulf und Niebuhr 1985, Dewdney et al. 1986, Husum et al. 1986, Wulf et al. 1986, Bender et al. 1988, Bender et al. 1989, Nordic Study Group 1990, Lazutka et al. 1994, Barale et al. 1998, Bukvic et al. 2001). Aber auch hier gibt es Untersuchungen, die diesen Effekt nicht nachweisen konnten (de Arce 1981, Waksvik et al. 1981, Das et al. 1985, Bonassi et al. 1995).

Die oft beobachteten höheren Werte bei Frauen werden meist darauf zurückgeführt, dass das X-Chromosom größer ist als das Y-Chromosom und Frauen somit über etwa 3 % mehr chromosomales Material verfügen als Männer (Wulf und Niebuhr 1985, Bonassi et al. 1995, Barale et al. 1998). Das und seine Mitarbeiter (1988) vermuteten, dass Geschlechtshormone eine wichtige Rolle spielen könnten, indem sie die Sensitivität von Individuen oder Zellen gegenüber genetischen Schäden verstärken. So könnte die SCE-Rate beeinflusst werden durch Schwangerschaft oder Menstruationszyklus, aber auch durch orale hormonelle Kontrazeptiva (Murthy und Prema 1979, Sharma und Das 1986, D'Souza et al. 1988, Furuya et al. 1991, Joseph-Lerner et al. 1993, Lazutka et al. 1994, Bukvic et al. 2001).

Dementsprechend erklärte Das (1988) die widersprüchlichen Ergebnisse der Studien damit, dass meist unbekannt war, in welchem Stadium des Menstruationszyklus oder der Schwangerschaft sich die Frauen zum Zeitpunkt der Blutentnahme befanden und wer orale Kontrazeptiva nahm. Bonassi et al. (1995) begründeten die Ergebnisse der Studien, die keine Geschlechtsabhängigkeit nachweisen konnten, damit, dass der genetische Überschuss bei Frauen quantitativ gesehen gering sei und dass Faktoren, die

die Daten durcheinander gebracht haben könnten, nur unvollständig kontrolliert worden seien. Außerdem wurde hier der Einfluss von Hormonen auf die SCE-Rate weitgehend verneint.

Von den genannten Studien können auf die vorliegende Arbeit nicht in vollem Umfang Rückschlüsse gezogen werden. Zum einen wurden die SCE-Raten im Allgemeinen als SCEs pro Zelle angegeben, während hier die Einheit SCEs pro 1000 „auswertbare“ Chromosomen gewählt wurde. Zum anderen stimmte der Altersbereich der untersuchten Probanden oft nicht mit dem dieser Arbeit überein. Nur die Untersuchung von Wulf et al. (1986), die Kinder von 1-19 Jahren einbezog, scheint annähernd vergleichbar zu sein.

In dieser Arbeit konnte keine Abhängigkeit der SCE-Werte vom Alter beobachtet werden (Abbildung 28). Die Werte der Jungen schienen aber tendenziell etwas höher zu liegen als die der Mädchen (Abbildung 29), was vielleicht daran liegen könnte, dass Jungen in diesem Alter eher einmal rauchen als Mädchen. Diese Ergebnisse sind aber nicht aussagekräftig, da insgesamt nur SCE-Werte von 16 Kindern einbezogen werden konnten.

4.1.1.3. 4-Aminobiphenyl-Hämoglobin-Addukte

Wie in der Einleitung schon erläutert wurde, bildet 4-Aminobiphenyl Addukte mit Hämoglobin, das in Erythrozyten enthalten ist, die wiederum eine Lebensdauer von etwa 4 Monaten haben. Entsprechend lange sind auch die Addukte nachweisbar (DFG 1999).

Von Alter und Geschlecht scheinen die 4-ABP-Hämoglobin-Addukt-Level nicht beeinflusst zu werden, denn bei Dallinga et al. (1998) zeigten die 4-ABP-Hämoglobin-Addukt-Werte der untersuchten Raucher keine signifikante Korrelation mit Alter und Geschlecht der Probanden, ähnlich wie bei Vineis et al. (1990), wo kein Zusammenhang zwischen Alter und ABP-Addukten nachgewiesen werden konnte. Auch bei Richter et al. (2001), in deren Studie die Daten von Kindern ausgewertet wurden, schienen Geschlecht und Alter keinen Einfluss auf die Hämoglobin-Addukte zu haben.

In dieser Arbeit konnte nach Auftragung der 4-ABP-Werte in Abhängigkeit vom Alter kein direkter Zusammenhang zwischen diesen beiden Parametern festgestellt werden (Abbildung 33).

Bei Betrachtung des Geschlechts lagen die Werte der Jungen tendenziell etwas höher als die der Mädchen (Abbildung 37), was sich aber statistisch als nicht signifikant herausstellte (p-Wert: 0,452). Dies könnte vielleicht daran liegen, dass Jungen in diesem Alter eher einmal rauchen als Mädchen. Auf Grund der unterschiedlichen Gruppengrößen – die „Jungen-Gruppe“ war fast doppelt so groß wie die „Mädchen-Gruppe“ – sind die Daten nur eingeschränkt beurteilbar.

Wegen des unterschiedlichen Altersbereiches ist die vorliegende Studie möglicherweise mit der von Richter et al. (2001) in Beziehung zu setzen; bei Dallinga et al. (1998) und Vineis et al. (1990) wurden Aktivraucher untersucht.

4.1.2. Rauchgewohnheiten

4.1.2.1. Mikrokerne

Viele Studien berichten darüber, dass Rauchen die Mikrokernelrate nicht zu beeinflussen scheint (Nordic Study Group 1990, Migliore et al. 1991, Bonassi et al. 1994, Pitarque et al. 1996, Thierens et al. 1996, Barale et al. 1998, Bukvic et al. 2001). Es gibt aber auch Untersuchungen, die einen Zusammenhang zwischen Mikrokernelrate und Zigarettenrauchen feststellen konnten (Högstedt et al. 1983, Tomanin et al. 1991, Ganguly 1993, da Cruz et al. 1994). Darüber hinaus ließ sich zeigen, dass T8-Lymphozyten besonders sensitiv für das Rauchen sind (Larramendy und Knuutila 1991, Holmén et al. 1995), so dass unterschiedliche Stimulation und Proliferation dieser Zellen der Grund für das kontroverse Ansprechen sein könnten (Barale et al. 1998).

Im Gegensatz zu den gerade angesprochenen Studien, bei denen die Daten von Aktivrauchern im Vergleich zu Nichtrauchern betrachtet wurden, beschäftigte sich diese Arbeit mit Daten von Kindern, deren Eltern rauchen, geraucht haben oder nicht rauchen.

Hier ging es also um einen Vergleich von passivrauchbelasteten und unbelasteten Kindern.

Entsprechend der Belastung müssten die Kinder, deren Eltern rauchen, höhere Werte aufweisen als die, deren Eltern nicht zu Hause rauchen oder Ex-Raucher sind, und die Werte dieser Kinder müssten wiederum höher liegen als die der Kinder, deren Eltern gar nicht rauchen. Dass dieser Nachweis schwer zu erbringen ist, zeigen die oben dargestellten Studien, in denen oft nicht einmal ein Unterschied zwischen Aktivrauchern und Nichtrauchern gezeigt werden konnte. Deswegen wäre es nicht verwunderlich, wenn sich die Mikrokernraten der passivrauchbelasteten nicht wesentlich von denen der unbelasteten Kinder unterscheiden würden.

In dieser Arbeit wurden nach Zusammenlegen der Kinder, deren Eltern zu Hause rauchen, mit denen, deren Eltern nicht zu Hause rauchen, in dieser Gruppe tendenziell höhere Mikrokernraten festgestellt als in der Gruppe der unbelasteten Kinder (Abbildung 21). Dieser Unterschied war aber statistisch nicht signifikant (p -Wert: 0,344).

Die separate Auswertung der Daten der Raucher-Gruppe im Hinblick auf den rauchenden Elternteil hätte erwarten lassen können, dass die Gruppe der Kinder, bei denen beide Eltern rauchen, höher liegt als die Gruppe mit einem rauchenden Elternteil und dass Kinder mit rauchenden Müttern höhere Werte aufweisen als die mit rauchenden Vätern, da die Mütter meist mehr Zeit zu Hause verbringen als die Väter. Diese Hypothese ist aber skeptisch zu betrachten, da es immer mehr Hausmänner gibt und ein stark rauchender Vater zu Hause mindestens genauso viel rauchen kann wie eine Mutter, die tagsüber zu Hause ist, aber wenig raucht. Außerdem kann ein stark rauchender Elternteil mehr rauchen als beide zusammen, wenn diese nicht so viel rauchen.

Dementsprechend konnte die oben aufgestellte Theorie durch die Mikrokern-Ergebnisse dieser Arbeit nicht bestätigt werden (Abbildung 22), wobei hier aber nur die Werte von 18 Kindern einbezogen werden konnten. Ein Anstieg der Mikrokernraten mit steigender Zigarettenanzahl konnte bei den passivrauchbelasteten Kindern nicht nachgewiesen werden. Hier muss eventuell davon ausgegangen werden, dass einige Eltern bei Angabe der Zigarettenanzahl vielleicht nicht wahrheitsgemäß geantwortet haben könnten – nur wenige gaben an, mehr als 15 Zigaretten pro Tag zu rauchen – oder dass die Effekte einfach zu gering sind.

Aus den im Vergleich zu den anderen Kindern nicht herausfallenden Werten der „Raucher-Kinder“ in den höheren Altersklassen (Abbildung 23) könnte – obwohl dies nur wenige waren – geschlossen werden, dass diese auch in die Gesamtauswertung gut einzubeziehen sind, da sie vermutlich nicht selber rauchten, obwohl diese Gefahr bei rauchenden Eltern größer sein könnte.

Bei den Vorschulkindern (Altersgruppen 1,25 bis 4,0 Jahre und 4,25 bis 6,0 Jahre), deren Eltern rauchten, wurden außerdem mit 12,4 und 15,3 Mikrokernen pro 1000 zweikernige Lymphozyten höhere Mikrokernraten beobachtet als bei den höheren Altersgruppen (9,4 und 7,7 Mikrokern pro 1000 zweikernige Lymphozyten) (Abbildung 24a, 24b). Das könnte damit zusammenhängen, dass Vorschul Kinder mehr Zeit zu Hause verbringen und somit dem Rauchen der Eltern mehr ausgesetzt sind als ältere Kinder. Der Unterschied zwischen der Gruppe der Vorschul Kinder und der der Schulkinder erwies sich statistisch als signifikant (p-Wert: 0,031).

Es muss weiterhin berücksichtigt werden, dass Kinder auch außerhalb des elterlichen Hauses mit Zigarettenrauch konfrontiert werden und somit bei „Nichtraucher-Kindern“, die z. B. mit ihren Eltern öfter in verrauchte Gaststätten gehen, theoretisch höhere Mikrokernraten auftreten könnten als bei Kindern, die zu Hause Passivrauch ausgesetzt sind.

Es gibt noch viele weitere Faktoren, die die Mikrokernrate beeinflussen können, wie z. B. Nahrung oder individuelle Anfälligkeit (Norppa 1997, Fenech 1998, Fenech et al. 1998, Bonassi et al. 2001). Die Rate Mikrokern enthaltender Zellen kann außerdem ansteigen, wenn das Blut vor der Kultivierung mehr als 7 Stunden steht oder davor in den Kühlschrank gestellt wird (Bonassi et al. 2001).

4.1.2.2. Schwesterchromatidenaustausche

Was die SCE-Raten und das Rauchen betrifft, gibt es nur wenige Studien, die keinen signifikanten Unterschied zwischen den SCE-Raten von Rauchern und Nichtrauchern feststellen konnten (Ardito et al. 1980, Crossen, Morgan 1980). Der Großteil konnte zeigen, dass Rauchen mit erhöhten Durchschnitts-SCE-Werten einhergeht (Lambert et al. 1978, Murthy 1979, Husgavfel-Pursiainen et al. 1980, Husum et al. 1982,

Vijayalaxmi und Evans 1982, Livingston und Fineman 1983, Soper et al. 1984, Sarto et al. 1985, Nordic Study Group 1990, Lazutka et al. 1994, Ganguly 1995, Barale et al. 1998, Bukvic et al. 2001). In einigen Untersuchungen wurde auch über eine Dosisabhängigkeit der SCE-Werte in Bezug auf die gerauchte Menge (Lambert et al. 1978, Murthy 1979, IARC 1986, Nordic Study Group 1990, Barale et al. 1998) und die Dauer des Rauchens (Murthy 1979, IARC 1986) und der Exposition in „pack-years“ (Livingston und Fineman 1983, IARC 1986) berichtet. So beobachteten Barale et al. (1998) eine lineare Korrelation zwischen dem Effekt des Rauchens auf die SCE-Rate und der Anzahl der Zigaretten pro Tag. Außerdem schien es möglich, den Effekt schon bei schwachen Rauchern (1 bis 9 Zigaretten pro Tag) zu sehen.

Die Durchschnittswerte der Ex-Raucher lagen bei Barale et al. (1998) zwischen denen der Probanden, die nie rauchten, und denen der Raucher. Sie sanken linear zur Zeit seit Aufgabe des Rauchens, wobei die Durchschnittswerte von „Nie-Rauchern“ innerhalb von 8 Jahren erreicht wurden, was zeigt, dass an diesem Vorgang vermutlich langlebige Lymphozyten beteiligt sind (Barale et al. 1998). Das Ausmaß des Absinkens war umgekehrt proportional zur Anzahl der Zigaretten, die vorher geraucht worden war. Dieser Abfall der SCE-Raten bei Ex-Rauchern wurde z. B. auch bei Sarto et al. (1987) gezeigt, konnte aber von Livingston und Fineman (1983) nicht bestätigt werden.

Neben den genannten Untersuchungen über das Aktivrauchen gibt es auch einige über die Auswirkungen des Passivrauchens auf die SCE-Rate. Dabei wurde aber meist kein Anstieg der SCE-Durchschnittswerte der Passivraucher gegenüber der nicht exponierten bzw. der niedrig exponierten Nichtraucher-Gruppe gesehen (Collman et al. 1986, Husgafvel-Pursiainen 1987, Husgafvel-Pursiainen et al. 1987, Sorsa et al. 1989, Gorgels et al. 1992, Sardas et al. 1995).

In einer neueren Studie (Tang et al. 1999), in der der Zusammenhang zwischen bestimmten Biomarkern wie SCEs und 4-ABP-Hämoglobin-Addukten im peripheren Blut und der Belastung von 1- bis 6-jährigen Kindern durch ETS (environmental tobacco smoke) untersucht wurde, konnte ein zwar nur grenzwertig signifikanter aber doch zumindest ein leichter Unterschied zwischen den SCE-Werten von exponierten und nicht exponierten Kindern gezeigt werden. Es wurde außerdem beobachtet, dass die Werte der Kinder ohne ETS-Belastung niedriger waren als die derer, die dem Passiv-

rauch von Haushaltsmitgliedern (nicht der Mutter) ausgesetzt waren; diese wiesen wiederum niedrigere Werte auf als die Kinder, deren Mütter rauchten.

Da aber auch in dieser Studie das Signifikanzniveau im Hinblick auf den Unterschied zwischen exponierten und nicht exponierten Kindern knapp verfehlt wurde, wäre es denkbar, dass die SCE-Testung zur Erfassung von möglichen zytogenetischen Effekten, die im Zusammenhang mit Passivrauchen stehen, nicht sensitiv genug ist (Gorgels et al. 1992, Sardas et al. 1995).

Dementsprechend konnte in dieser Arbeit auch keine Erhöhung der SCE-Werte der rauchexponierten Kinder gegenüber den „Nichtraucher-Kindern“ gezeigt werden; hier waren die Verhältnisse eher umgekehrt (Abbildung 27), wobei diese Ergebnisse nicht absolut vergleichbar sind mit denen der bisherigen Studien. Die beiden Gruppen umfassten nur 8 Kinder, der Altersbereich war anders und die SCEs wurden hier in SCEs pro 1000 Chromosomen und nicht als SCEs pro Zelle angegeben. Außerdem wurden die Kinder bei geringster Passivrauch-Belastung als „Raucher-Kinder“ eingeteilt, so dass es – wie oben schon erläutert wurde – möglich wäre, dass „Nichtraucher-Kinder“, die außerhalb des eigenen Hauses Passivrauch ausgesetzt sind, höhere Werte haben könnten als „Raucher-Kinder“ mit niedriger Belastung.

4.1.2.3. 4-Aminobiphenyl-Hämoglobin-Addukte

In zahlreichen Studien wurden bei Rauchern höhere 4-ABP-Hämoglobin-Werte als bei Nichtrauchern nachgewiesen (Bryant et al. 1987, Bryant et al. 1988a, Bryant et al. 1988b, Bartsch et al. 1990, Skipper und Tannenbaum 1990, Vineis et al. 1990, Hammond et al. 1993, Schäffler et al. 1993, Falter et al. 1994, Dallinga et al. 1998).

Es scheint außerdem ein Zusammenhang zwischen 4-ABP-Hämoglobin-Addukt-Spiegeln und der Anzahl der pro Tag gerauchten Zigaretten zu bestehen (Bryant et al. 1988a, Vineis et al. 1990, Bartsch et al. 1990, Skipper und Tannenbaum 1990, Skipper und Tannenbaum 1994, Dallinga et al. 1998). Bartsch et al. (1990) beschrieben dies als konvexe Dosis-Effekt-Beziehung zwischen gerauchter Menge und ABP-Hämoglobin-Addukt-Leveln. Dallinga et al. (1998) konnten eine positive lineare Korrelation zwischen der Durchschnitts-Dosis und den Durchschnitts-Addukt-Spiegeln bis zu einer

Menge von 30 Zigaretten pro Tag zeigen. Ab 30 Zigaretten pro Tag wurde eine Art Sättigungs-Effekt beobachtet, so dass ab dieser Dosis die 4-ABP-Hämoglobin-Addukt-Level fast unabhängig von der Anzahl der gerauchten Zigaretten zu sein scheinen (Dallinga et al. 1998). Ähnlich wie bei Dallinga et al. (1998) beobachteten Skipper und Tannenbaum (1994) einen nicht linearen Effekt, wenn Probanden, die mehr als etwa 20 Zigaretten pro Tag rauchten, in die Auswertung einbezogen wurden, wobei mit steigendem Verbrauch nur noch ein geringer oder kein Anstieg mehr zu sehen war. Eine Erklärung für diesen nicht linearen Anstieg könnte eine Veränderung des Rauchverhaltens ab einer bestimmten Anzahl von Zigaretten sein, dass also z. B. weniger inhaliert wird und weniger Züge genommen werden, so dass die Aufnahme von 4-ABP ab einem bestimmten Punkt relativ konstant bliebe (Skipper und Tannenbaum 1990, Skipper und Tannenbaum 1994, Hee et al. 1995, Dallinga 1998). Wahrscheinlichere Ursachen für den nicht linearen Anstieg scheinen aber interindividuelle Unterschiede im Metabolismus (Skipper und Tannenbaum 1994) bzw. eine Änderung in metabolischen Profilen bei hohem Zigarettenverbrauch (Skipper und Tannenbaum 1990, Dallinga et al. 1998) zu sein.

Neben der gerauchten Menge scheint außerdem der Typ des verwendeten Tabaks eine Rolle zu spielen, da bei Rauchern von dunklem Tabak höhere ABP-Hämoglobin-Addukt-Spiegel nachgewiesen wurden als bei Rauchern von hellem Tabak (Bryant et al. 1988b, Bartsch et al. 1990, Vineis et al. 1990, Dallinga et al. 1998). Der Rauch von Zigaretten aus dunklem Tabak enthält mehr aromatische Amine – einschließlich ABP – als der von Zigaretten aus hellem Tabak (Patrianakos und Hoffman 1979, Vineis et al. 1990).

Weitere die ABP-Hämoglobin-Spiegel beeinflussende Faktoren scheinen – wie unter 1.4.3. schon erläutert wurde – Unterschiede in der Enzymausstattung zu sein. So zeigten einige Studien, dass langsame Acetylierer höhere 4-ABP-Durchschnitts-Werte haben als schnelle (Bartsch et al. 1990, Vineis et al. 1990, Yu et al. 1994) und Personen mit GSTM1-null-Genotyp höhere Durchschnitts-Werte aufweisen als Probanden mit GSTM1-„nicht-null“-Genotyp (Yu et al. 1995). Diese Unterschiede ließen sich aber z. B. nicht bei Dallinga et al. (1998) nachweisen.

Die Addukt-Spiegel von Rauchern fallen deutlich ab, nachdem sie mit dem Rauchen aufgehört haben (Bryant et al. 1987, Maclure et al. 1989, Maclure et al. 1990). So fand

sich bei Maclure et al. (1989) ein Abfall der Durchschnittslevel von 130,4 pg /g Hb auf 33,3 pg/g Hb nach 2 Monaten und in einer späteren Untersuchung (Maclure et al. 1990) wurde eine Reduktion der 4-ABP-Level von durchschnittlich 120 pg/ g Hb auf 34 pg/g Hb in 9 bis 11 Wochen beobachtet. Bei Bryant et al. (1987) sanken die Addukt-Level über 6 bis 8 Wochen auf die Ebene von Nichtraucher-Werten.

Neben den zahlreichen Studien, die den Zusammenhang zwischen Aktivrauchen und 4-ABP-Hämoglobin-Werten untersuchten, gibt es auch einige, die einen Zusammenhang zwischen „environmental tobacco smoke“ (ETS) und 4-ABP-Hämoglobin-Spiegeln zeigen (Maclure et al. 1989, Hammond et al. 1993, Tang et al. 1999, Richter et al. 2001). So konnten Maclure et al. (1989) höhere Konzentrationen von 4-ABP-Hämoglobin-Addukten bei Personen mit bestätigter ETS-Belastung (nachgewiesene Kotinin-Konzentrationen im Plasma) im Vergleich zu Probanden ohne Nachweis von Kotinin beobachten. Bei Hammond et al. (1993) stieg der 4-ABP-Wert bei Nichtrauchern mit steigendem ETS an.

Da in die Untersuchungen von Richter et al. (2001) und Tang et al. (1999) nur Kinder einbezogen wurden, sind diese Studien am ehesten mit der vorliegenden Arbeit vergleichbar, obwohl der Altersbereich nicht völlig übereinstimmt. Richter et al. (2001) konnten zwar nur leicht höhere 4-ABP-Hämoglobin-Werte bei Kindern, bei denen zu Hause geraucht wurde ($29,3 \pm 21,7$ pg/g), im Vergleich zu Kindern, bei denen zu Hause nicht geraucht wurde ($23,3 \pm 14,4$ pg/g), feststellen, aber bei Tang et al. (1999) war der Unterschied signifikant. Hier lag der Durchschnittswert der ETS-belasteten Kinder bei 34,3 pg/g im Gegensatz zu 23,8 pg/g bei Kindern ohne ETS-Belastung.

Im Vergleich dazu zeigte sich bei der Auswertung der Daten der vorliegenden Arbeit, dass das 5 %-, das 25 %- und das 75 %-Quantil der zusammgelegten „Raucher-/Nicht-zu-Hause-Raucher-Gruppe“ über denen der Nichtraucher lagen (Abbildung 31); der Unterschied zwischen beiden Gruppen war aber statistisch nicht signifikant (p-Wert: 0,966). So betrug der Durchschnittswert der Nichtraucher-Gruppe 57,7 pg/g, der der zusammgelegten „Raucher-/Nicht-zu-Hause-Raucher-Gruppe“ 57,5 pg/g.

Dies könnte u. a. an den unten erläuterten weiteren Einfluss-Faktoren liegen, aber auch daran, dass die Kinder außerhalb des elterlichen Hauses Passivrauch ausgesetzt gewesen sein könnten, was durch den Fragebogen nicht erfasst wurde. Damit könnten Kinder

von nichtrauchenden Eltern höhere Werte haben als Kinder von Eltern, die zu Hause nur wenig rauchen, zumal die „Raucher-Kinder“ nicht sehr stark exponiert waren. Somit scheint die Beurteilung der 4-ABP-Werte nach der Menge der gerauchten Zigaretten wenig aussagekräftig zu sein, da nur wenige Eltern angaben, starke Raucher zu sein. Es wäre denkbar, dass bei Kindern, deren Eltern wenig rauchen, die Effekte zu gering sind, um eine Dosisabhängigkeit festzustellen. Außerdem muss davon ausgegangen werden, dass die Angaben einiger Eltern vielleicht nicht ganz wahrheitsgemäß gemacht wurden.

Bei Tang et al. (1999) wurde gezeigt, dass Kinder ohne ETS-Belastung niedrigere Werte hatten als Kinder, die dem Rauch von Haushaltsmitgliedern (nicht der Mutter) ausgesetzt waren, und dass diese wiederum niedrigere Werte aufwiesen als Kinder, deren Mütter rauchten. Bei Richter et al. (2001) konnten keine erhöhten Werte von Kindern mit rauchenden Müttern im Vergleich zu solchen, die durch ein anderes Haushaltsmitglied Passivrauch belastet waren, nachgewiesen werden.

In der vorliegenden Arbeit ergaben sich bei Einteilung der „Raucher-Kinder“ (Abbildung 32) für diejenigen, deren Mütter rauchten, tendenziell höhere Werte als für die Kinder mit rauchenden Vätern, was daran liegen könnte, dass die Mütter eher mehr Zeit zu Hause verbringen als die Väter. Die Gruppe der Kinder mit zwei rauchenden Elternteilen lag niedriger als die anderen beiden Gruppen, obwohl man – wie weiter oben schon erläutert wurde – für die Gruppe mit zwei rauchenden Elternteilen die höchsten Werte hätte erwarten können. Diese Überlegung muss aber nicht richtig sein, da eine Einzelperson durchaus mehr rauchen kann als zwei Personen zusammen.

Die Daten der „Raucher-Kinder“ fielen in den höheren Altersklassen nicht wesentlich heraus (Abbildung 33), obwohl bei ihnen die Gefahr, dass sie selber rauchen könnten, theoretisch größer sein könnte als bei Kindern von Nichtrauchern. Sie lassen sich somit gut in die Gesamtauswertung einbeziehen.

In der Gruppe der 1,25 bis 4,0 Jahre alten Kinder hatten die mit rauchenden Eltern einen höheren Durchschnittswert (66,52 pg/g Hb) als die Kinder, deren Eltern nicht zu Hause rauchten, (56,18 pg/g Hb) und diese wiesen wiederum einen höheren Mittelwert auf als die „Nichtraucher-Kinder“ (49,60 pg/g Hb) (Abbildung 34, 35). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren aber statistisch nicht signifikant. Diese Altersgruppe

verbringt normalerweise im Vergleich zu allen anderen Altersgruppen die meiste Zeit zu Hause, da die Kinder oft noch nicht in den Kindergarten gehen. Sie sind also den Rauchgewohnheiten ihrer Eltern besonders ausgesetzt, was bedeutet, dass gerade in dieser Altersstufe Kinder rauchender Eltern Tabakrauch mehr ausgesetzt sein könnten als Kinder von Eltern, die nicht im Haus rauchen, und dass diese wiederum mehr exponiert sein könnten als Kinder, deren Eltern gar nicht rauchen.

Richter et al. (2001) postulierten, dass die 4-ABP-Addukt-Werte vom Wohnort beeinflusst werden könnten, da Kinder aus München höhere Werte hatten als Kinder aus Augsburg und diese höhere Werte aufwiesen als solche aus Eichstätt. Hierbei könnte allerdings durch die Entnahme der Proben an verschiedenen Orten durch unterschiedliches Personal ein systematischer Fehler aufgetreten sein.

Im Vergleich zu den oben genannten Studien, die einen Zusammenhang zwischen 4-ABP-Hämoglobin-Addukten und ETS fanden, gibt es aber auch solche, bei denen ein solcher Zusammenhang nicht gezeigt werden konnte, wie die von Branner et al. (1998).

Neben Zigarettenrauch muss es noch andere Quellen für die Belastung durch 4-ABP geben, die aber relativ unbekannt sind (Bryant et al. 1987, Richter et al. 2001). Gäbe es keine anderen Quellen, dürften bei Nichtrauchern keine 4-ABP-Hämoglobin-Addukt-Spiegel nachweisbar sein. Eine dieser möglichen Quellen könnte Luftverschmutzung in Verbindung mit der Verkehrsdichte sein, wobei sich Hämoglobin-Addukte aromatischer Amine durch Aufnahme von Nitroaromaten, die in Diesel-Auspuffgasen vorkommen, bilden könnten (Bryant et al. 1987, Richter et al. 2001), indem Nitroaromate zu Aminen reduziert werden. Andere Quellen für solche Verbindungen sind wahrscheinlich Lebensmittel (Richter et al. 2000) z. B. gebratenes Fleisch (Bryant et al. 1987), Azo-Farbstoffe (Bryant et al. 1987, Platzek et al. 1999), die in einer Reihe von Lebensmitteln, Medikamenten und Kosmetika vorkommen (Tse 1982, Bryant et al. 1987), aber kaum noch eine Rolle spielen, und Trinkwasser (Fattore et al. 1998).

4.1.3. Zusammenhang zwischen den Biomarkern

Bisher gibt es nur wenige Studien, die den Zusammenhang zwischen Mikrokernen, Schwesterchromatidenaustauschen und 4-Aminobiphenyl-Hämoglobin-Addukten untersucht haben.

So konnte bei Barale et al. (1998) und bei Bukvic et al. (2001) keine Korrelation zwischen Mikrokernen und Schwesterchromatidenaustauschen festgestellt werden.

Perera et al. (1987) konnten eine signifikante Korrelation zwischen 4-ABP-Hämoglobin-Addukten und SCEs zeigen.

In der vorliegenden Arbeit wurden jeweils zwei Biomarker korreliert. Bei Auftragung der SCEs gegen die Mikrokerne (Abbildung 38) bzw. die 4-ABP-Hämoglobin-Werte (Abbildung 39) war keine klare Tendenz in eine bestimmte Richtung erkennbar, was aber am ehesten auf die zu geringe Anzahl der einbezogenen Probanden zurückzuführen ist. Auch bei der Gegenüberstellung der Mikrokernraten und der 4-ABP-Hämoglobin-Ergebnisse (Abbildung 40) war eine Tendenz zu sinkenden 4-ABP-Werten bei der Nichtraucher-Gruppe und ein Trend zu mittleren Werten bei der „Nicht-zu-Hause-Raucher“- und der Raucher-Gruppe wahrscheinlich nur erkennbar, weil die Probanden-Anzahl ab einer Anzahl von 15 Mikrokernen pro 1000 Lymphozyten deutlich abnahm.

4.2. Allergien

Ein Großteil der Studien, die den Zusammenhang zwischen atopischen Erkrankungen und Passivrauchen untersuchten, betrachteten – im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit – die einzelnen Erkrankungen oft getrennt. Vor allem die Auswirkungen von ETS auf Asthma wurden fast immer separat abgehandelt. Problematisch bei der vergleichenden Auswertung und Betrachtung dieser Untersuchungen ist, dass einige nicht zwischen prä- und postnataler Einwirkung von ETS auf das Kind unterschieden, während andere versuchten, eine Trennung vorzunehmen. Dies dürfte ein Grund dafür sein, dass in diesem Bereich ziemlich widersprüchliche Ergebnisse vorliegen. Da in dieser Arbeit die postnatale Exposition im Vordergrund steht, sollen hier, soweit eine separate Betrachtung

tung möglich ist, die Studienergebnisse zu den pränatalen Effekten kaum Berücksichtigung finden.

Cook und Strachan (1997) postulierten in einem Übersichtsartikel, in dem die Ergebnisse verschiedener Studien (z. B. Burchfiel et al. 1986, Chen et al. 1996) berücksichtigt wurden, die den Zusammenhang zwischen Asthma und ETS untersuchten, dass elterliches Rauchen mit einer erhöhten Prävalenz von Asthma bei Schulkindern assoziiert ist. Dies ist vereinbar mit den Ergebnissen von Maier et al. (1997), Ronmark et al. (1998) und Gergen et al. (1998), aber z. B. nicht mit denen von Gilliland et al. (2001) (Cook und Strachan 1999). Auch die WHO (1999) beschrieb, dass Asthma und respiratorische Symptome bei Kindern mit rauchenden Eltern erhöht sind.

Außerdem schien bei Cook und Strachan (1997) mit der Anzahl der rauchenden Eltern eine Art Dosis-Effekt aufzutreten, da die Erkrankungswahrscheinlichkeit für Asthma bei zwei rauchenden Elternteilen größer war als bei einem Elternteil alleine. Weiterhin schien der Effekt bei Kindern von rauchenden Müttern größer zu sein als bei Kindern von rauchenden Vätern.

In einem weiteren Übersichtsartikel schlossen Strachan und Cook (1998a) aus verschiedenen Studien (u. a. Murray und Morrison 1989, Weitzmann et al. 1990, Chilmonczyk et al. 1993, Henderson et al. 1995), dass die Schwere der Erkrankung bei Kindern mit Asthma, die zu Hause rauchexponiert waren, größer war als bei nicht exponierten asthmatischen Kindern. Auch die WHO (1999) berichtete von einer Verschlechterung der Symptome durch ETS. Diese Erkenntnis wird durch Studien unterstützt, die den Effekt von Tabakrauchreduktion auf asthmatische Symptome untersuchten. So kam es z. B. bei Murray und Morrison (1993) zu einer Verbesserung der Gesundheit der Kinder, wenn die Eltern aufhörten zu rauchen (American Academy of Pediatrics 1997, DFG 1999).

Neben den Untersuchungen, die sich ausschließlich mit dem Zusammenhang von ETS und Asthma beschäftigten, gab es auch solche wie die von Clark et al. (1999), die zeigten, dass ETS und im Haus vorkommende Allergene schon bestehendes Asthma verschlimmern können (Gold 2000).

Die Auswertung der Studien, die den Zusammenhang zwischen elterlichen Rauchgewohnheiten und der Inzidenz von sogenannten „wheezing illnesses“ untersuchten,

fürten Strachan und Cook zur Theorie, dass Passivrauchen enger mit „wheezy bronchitis“, also akuten Manifestationen, in Zusammenhang stehen könnte als mit allergischem Asthma bzw. der zugrunde liegenden Asthma-Neigung (Strachan und Cook 1998a, Strachan 2000). Es gibt aber auch Untersuchungen, die eine deutlich höhere Inzidenz von Asthma bei Kindern fanden, wenn mindestens ein Elternteil Raucher war (DFG 1999), während andere wiederum keinen Zusammenhang zwischen ETS und der Entstehung von Asthma zeigen konnten (z. B. Horwood et al. 1985).

Die Rolle, die ETS und auch Allergene bei der Initiation von allergischem Asthma spielen, ist bisher ungeklärt. Strachan folgerte aber aus dem oben dargestellten Zusammenhang von Passivrauchen und Symptom-Prävalenz sowie Asthma-Schwere, dass ETS alleine oder in Kombination mit viralen Infektionen Trigger von symptomatischen Episoden sein könnte und dass dies wahrscheinlicher zu sein scheint als die direkte Initiation von Asthma durch ETS (Strachan 2000).

Diese Hypothese wäre auch vereinbar mit Holt et al. (1999). Nach diesen Autoren reagieren ein Großteil der Asthmatiker allergisch auf ein oder mehrere inhalative Allergene, aber nur ein Teil der Allergiker entwickelt eine andauernde Atemwegserkrankung, so dass bei dieser Untergruppe Kofaktoren beteiligt sein müssen, die den Krankheitsprozess auf die Mukosa des Respirationstraktes lenken. Dies ist – laut Holt et al. – erklärbar, wenn man sich die Entwicklung von atopischem Asthma als einen aus zwei Phasen bestehenden Prozess vorstellt: In der ersten Phase dieses Modells entwickelt sich ein Allergen spezifisches immunologisches Gedächtnis gegen inhalative Allergene, was meist in der Kindheit geschieht. Bei einem Teil der Individuen mündet dies in eine allergische Sensibilisierung. In der zweiten Phase kommt es bei dieser Untergruppe zur Ausprägung von Asthma, wenn die allergische Sensibilisierung in eine anhaltende Entzündung in der Mukosa des Respirationstraktes übergeht. Inflammatorische Stimuli können hier u. a. Virusinfektionen (Johnston et al., 1996) und ETS sein.

Dass sowohl genetische Faktoren als auch Umweltfaktoren einen Einfluss auf das Risiko für Asthma haben, zeigten u. a. Jaakkola et al. (2001). Sie beobachteten ein erhöhtes Risiko für Asthma bei Kindern, deren Eltern Atopiker waren. ETS alleine hatte

nur einen kleinen Effekt. Bei Vorliegen von elterlicher Atopie und ETS-Exposition war ein erhebliches Asthma-Risiko zu erkennen. Dieses Phänomen, dass sowohl Gene als auch Umweltfaktoren beteiligt sind, wird als „gene by environment interaction“ bezeichnet (Martinez 1998, Weiss 1999). Das hieße, dass ETS-Exposition das Risiko für kindliches Asthma erhöhen könnte und der Effekt bei genetisch dafür anfälligen Individuen stärker wäre (Jaakkola et al. 2001).

Die Studien, die den Zusammenhang von ETS und anderen atopischen Erkrankungen als Asthma untersuchten, kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Strachan und Cook (1998b) schlossen in ihrem Übersichtsartikel, dass wahrscheinlich keine positive Assoziation zwischen allergischer Sensibilisierung und elterlichem Rauchen besteht. Als Grund für die gegensätzlichen Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen sehen die Autoren, dass in anderen Studien oft auch Asthma und „wheezing“ in die Betrachtung eingeschlossen wurden (Cook und Strachan 1999).

Andere Studien, die den Zusammenhang zwischen atopischem Ekzem und mütterlichem Rauchen während der Schwangerschaft untersuchten, (z. B. Butland et al. 1997, Olesen et al. 1997) zeigten ein leicht reduziertes Risiko bei Kindern von Raucherinnen. Butland et al. (1997) beobachteten außerdem eine reduzierte Prävalenz von Heuschnupfen bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft geraucht hatten (Cook und Strachan 1999), während andere Studien wie die von Kalyonco et al. (1999) einen Zusammenhang zwischen täglicher ETS-Exposition von Schulkindern und Auftreten von allergischer Rhinitis zeigen konnten (Nelson 2001). Bei Kulig et al. (1999) hatten Kinder, die prä- und postnatal exponiert waren, während der ersten 3 Lebensjahre ein höheres Risiko für eine Sensibilisierung gegenüber Nahrungs-Allergenen verglichen mit nie exponierten Kindern, aber in Bezug auf inhalative Allergene war kein signifikanter Einfluss zu sehen. Tariq et al. (2000) konnten wie Strachan und Cook (1998b) keinen Zusammenhang zwischen elterlichem Rauchen und Allergen-Sensibilisierung feststellen.

Auch Studien, die den Einfluss von elterlichem Rauchen auf allergische Manifestationen bei Hochrisiko-Kindern untersuchten, kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen: Während Merrett et al. (1988) und Burr et al. (1989) keinen Zusammenhang zwischen elterlichem Rauchen und Ekzem feststellen konnten, zeigten Arshad et al.

(1992), dass ETS mit einem erhöhten Risiko für atopisches Ekzem und Nahrungsmittelintoleranz assoziiert zu sein schien. Zeiger und Heller (1995) konnten eine höhere Prävalenz von Sensibilisierung gegenüber Aeroallergenen bei zu Hause rauchexponierten Kindern nachweisen (Strachan und Cook 1998b).

Die unterschiedlichen Ergebnisse lassen sich u. a. durch die unterschiedlichen angewendeten Kriterien erklären, nach denen atopische Erkrankungen definiert und diagnostiziert wurden.

Die vorliegende Arbeit kann mit den oben angeführten Studien nur bedingt verglichen werden, u. a. weil hier Asthma und die anderen atopischen Erkrankungen auf Grund der geringen Patientenzahlen zusammengefasst betrachtet wurden.

Sowohl oben als auch unter 1.2.5. wurde auf die Relevanz einer positiven Familienanamnese und somit auf die Rolle einer genetischen Prädisposition hingewiesen. So hatten auch hier von den Nicht-Atopikern nur 27,6 % eine positive Familienanamnese im Gegensatz zu 51,7 % bei den Atopikern (Abbildung 41).

Bei Unterteilung der Gruppen nach den Rauchgewohnheiten der Eltern stellte sich heraus, dass bei den Atopikern der prozentuale Anteil der Kinder, die in den letzten 5 Jahren zu Hause mehr oder weniger rauchexponiert waren, höher lag (72,4 %) als bei den Nicht-Atopikern (52,9 %) (Abbildung 42). Umgekehrt betrachtet fand sich in der Nichtraucher-Gruppe ein viel geringerer prozentualer Anteil von Atopikern (16,3 %) als in der kombinierten Raucher-Gruppe (31,3 %) (Abbildung 43). Dass aber der Anteil der Kinder mit positiver Familienanamnese in der Nichtraucher-Gruppe sogar etwas höher war (34,7 %) als in der rauchexponierten Gruppe (32,8 %) (Abbildung 44) und die Nichtraucher-Gruppe somit für Allergien genetisch stärker prädisponiert war, könnte für einen Zusammenhang zwischen der Entwicklung von atopischen Erkrankungen und Rauchen der Eltern sprechen.

Die Betrachtung der atopischen Erkrankungen in Abhängigkeit vom Geschlecht ergab, dass der Anteil der Atopiker unter den Mädchen – prozentual gesehen – höher war (29,3 %) als unter den Jungen (22,7 %) (Abbildung 45). Unter 1.2.4. wurde bereits beschrieben, dass die Prävalenz atopischer Erkrankungen geschlechtsabhängig ist, d. h.,

dass im Kindesalter mehr Jungen als Mädchen betroffen sind; im Erwachsenenalter ist dies umgekehrt (Grevers und Röcken 2001). Für Asthma scheint dies ebenso zu gelten. Hier wurde darüber hinaus eine Angleichung des Geschlechter-Verhältnisses in der Pubertät beobachtet (Weiss 1998). Letzteres würde auch die Ergebnisse dieser Arbeit erklären, da hier nicht nur Kleinkinder einbezogen wurden, sondern auch Jugendliche bis kurz vor ihrem 16. Geburtstag.

Die Untersuchung der Mikrokernraten ergab, dass diese bei den Atopikern etwas höher lagen als bei den Nicht-Atopikern (Abbildung 46), was aber statistisch nicht signifikant war (p-Wert: 0,609). Hier könnte man die Hypothese aufstellen, dass es im Zusammenhang mit atopischen Erkrankungen zur Induktion von Mikrokernen kommen könnte. Dies müsste durch entsprechende Studien noch genauer untersucht werden, um darüber eine Aussage machen zu können.

Auch der prozentuale Anteil der in den letzten 5 Jahren rauchexponierten Kinder war bei den Atopikern höher (66,7 %) als bei den Nicht-Atopikern (52,2 %). Innerhalb der Nicht-Atopiker-Gruppe hatten die rauchexponierten Kinder höhere Mikrokernraten als die nicht exponierten (Abbildung 47). Letzteres bestätigt das unter 4.1.2.1. beschriebene Ergebnis, dass nämlich die Werte der rauchexponierten Kinder höher lagen als die der nicht rauchexponierten.

Bei Untersuchung der SCEs stellte sich heraus, dass der Mittelwert der SCEs pro 1000 Chromosomen bei den Atopikern niedriger lag als bei den Nicht-Atopikern. Es muss aber davon ausgegangen werden, dass diese Beobachtungen aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht aussagekräftig sind.

Die Betrachtung der 4-ABP-Hämoglobin-Addukte ergab tendenziell höhere Werte für die Atopiker im Vergleich zu den Nicht-Atopikern (Abbildung 49), was sich aber statistisch als nicht signifikant erwies (p-Wert: 0,526). Es wäre also möglich, dass die Atopiker in den letzten 3 bis 4 Monaten mehr passivrauchexponiert waren als die Nicht-Atopiker, weil der prozentuale Anteil der rauchexponierten Kinder bei den Atopikern größer war (73,1 %) als bei den Nicht-Atopikern (53,2 %).

Bisher gibt es keine Untersuchungen, die sich mit dem Zusammenhang zwischen den hier angeführten Biomarkern und Allergien oder atopischen Erkrankungen beschäftigen, so dass zu diesem Thema nur die Beobachtungen dieser Arbeit dargestellt werden konnten.

4.3. HNO-Erkrankungen

An dieser Stelle soll auf die wichtigsten der unter 3.6. untersuchten Erkrankungen eingegangen werden.

Die Studienlage in Bezug auf die chronische Otitis media stellt sich widersprüchlich dar. Problematisch hierbei ist vor allem, dass ein Großteil der Untersuchungen diese Erkrankung nicht separat betrachtete, sondern zusammen mit akuten Mittelohrentzündungen, teilweise auch zusammen mit Mittelohrergüssen, und einige Autoren fassten sogar sämtliche Mittelohrerkrankungen zusammen und beurteilten diese gemeinsam. Überhaupt wurde die chronische Otitis media selten alleine untersucht, im Vordergrund stand eher die rezidivierende Otitis media. Somit lässt sich diese Arbeit schlecht mit den existierenden Untersuchungen vergleichen.

Das zweite Problem ergibt sich aus den verschiedenen Definitionen. So wurden in jeder Studie eigene bestimmte Kriterien angesetzt, wann z. B. eine rezidivierende Otitis media als solche anzusehen sei. Auch die Art der Diagnostizierung der Erkrankungen war unterschiedlich. In einigen Untersuchungen wurden die Diagnosen z. B. von einem Arzt gestellt – wie in der vorliegenden Arbeit auch, da die Diagnosen den Krankenakten entnommen wurden –, teils nur durch Inspektion, teils durch Anwendung von Verfahren wie Tympanometrie oder Audiometrie, was in verschiedenen Studien teilweise von unterschiedlich geschultem Personal durchgeführt wurde. In anderen wurde die Diagnose nach Befragung der Eltern gestellt (Blakely und Blakely 1995, Adair-Bischoff und Sauve 1998). Hieraus ergeben sich mögliche Ursachen für die unterschiedlichen Studienergebnisse.

Einige Studien berichteten über einen positiven Zusammenhang zwischen Mittelohrerkrankungen bei Kindern wie Otitis media und/oder Mittelohrerguss und elterlichem Rauchen (Kraemer et al. 1983, Iversen et al. 1985, Stahlberg et al. 1986, Hinton und Buckley 1988, Tainio et al. 1988, Hinton 1989, Strachan et al. 1989, Etzel et al. 1992, Collet et al. 1995, Ilicali et al. 1999, Ilicali et al. 2001), während andere keinen Zusammenhang finden konnten (Kallail et al. 1987, Harsten et al. 1989, Zielhuis et al. 1989, Row-Jones und Brockbank 1992, Casselbrant et al. 1995, Engel et al. 1999).

Einige Untersuchungen wie die von Ey et al. (1995) und Ilicali et al. (1999) lassen vermuten, dass mütterliches, aber nicht väterliches Rauchen das Risiko für Otitis media mit/ohne Mittelohrerguss erhöht (Lieu und Feinstein 2002).

Teilweise konnte eine Art Dosis-Effekt gezeigt werden (Collet et al. 1995, Ey et al. 1995). So fanden Ey et al. (1995) heraus, dass starkes mütterliches Rauchen von 20 oder mehr Zigaretten pro Tag ein signifikanter Risikofaktor für rezidivierende Otitis media im ersten Lebensjahr zu sein scheint. Hier wurde auch kein Zusammenhang mit väterlichem Rauchen gefunden (Strachan und Cook 1998c, American Academy of Pediatrics 1997). Adair-Bischoff und Sauve (1998) konnten einen Zusammenhang zwischen Mittelohrerkrankung und 2 oder mehr rauchenden Haushaltsmitgliedern, 10 oder mehr von der Mutter gerauchten Zigaretten pro Tag sowie 10 oder mehr insgesamt im Haushalt gerauchten Zigaretten pro Tag während der ersten 3 Lebensjahre finden.

Paradise et al. (1997) stellten eine positive Assoziation zwischen der Dauer des Mittelohrergusses und der Anzahl der Raucher im Haushalt während des ersten Lebensjahres fest. Auch Etzel et al. (1992) beschrieben einen Zusammenhang zwischen Passivrauch-Exposition und der Dauer von Otitis media mit Erguss während der ersten drei Lebensjahre (Dybing und Sanner 1999).

In der vorliegenden Arbeit wurden nur Kinder berücksichtigt, die mindestens ein Jahr alt waren, so dass hier im Vergleich zu den angeführten Studien keine Aussagen zum ersten Lebensjahr gemacht werden konnten.

Was den Zusammenhang zwischen elterlichem Rauchen, Ohrerkrankungen und Alter des Kindes angeht, zeigten Teele et al. (1989) eine starke Assoziation zwischen elterlichem Rauchen und der Anzahl der Episoden von akuter Otitis media und der Dauer

von Mittelohrergüssen im ersten Lebensjahr, aber nicht danach (Kitchens 1995, Strachan und Cook 1998c).

Insgesamt wäre es möglich, dass mütterliches Rauchen Mittelohrerkrankungen stärker begünstigt als väterliches Rauchen und dass die Auswirkung auf Vorschulkinder größer sein könnte als auf Schulkinder (Cook und Strachan 1999), was auf die zu Hause verbrachte Zeit zurückgeführt werden könnte.

Auch die Autoren der Übersichtsartikel beurteilten den Zusammenhang zwischen ETS und Otitis media unterschiedlich. Während DiFranza und Lew (1996) kaum mehr Zweifel anmeldeten, dass ETS einen Einfluss auf Otitis media habe, und nur einräumten, dass das Ausmaß des Risikos noch unklar sei, und auch Jinot und Bayard (1996) in ihrem Artikel berichteten, dass die Beweislage in Bezug auf ein erhöhtes Risiko für chronische Mittelohrergüsse bei ETS-Exposition überzeugend sei, äußerten sich Strachan und Cook (1998c) dazu vorsichtiger. Sie folgerten, dass ein ursächlicher Zusammenhang zwischen elterlichem Rauchen und Mittelohrerkrankungen bei Kindern wahrscheinlich sei. Demgegenüber schlossen Blakley und Blakley (1995) in ihrem Artikel, dass die Literatur bisher nicht genügend Anhaltspunkte biete, um die Hypothese stützen zu können, dass Passivrauchen Erkrankungen des Mittelohrs verursache.

Allgemein kann aber wohl zumindest eine kleine bis mäßige Risikoerhöhung für Mittelohrerkrankungen bei Kindern durch elterliches Rauchen vermutet werden (Lieu und Feinstein 2002).

Über die Mechanismen, wie ETS auf das Ohr wirken könnte, ist noch nicht allzu viel bekannt. Zum einen könnten direkte Effekte beteiligt sein, die die mukoziliäre Clearance durch eine Veränderung der Menge oder der Viskosität des Schleims, durch Zerstörung der zilientragenden Zellen oder durch Störung der Koordination der Zilienschläge stören könnten. So fanden Agius et al. (1995) heraus, dass die Mittelohr-Ziliarschlag-Frequenz bei Patienten mit Otitis media mit Erguss, die Zigarettenrauch ausgesetzt waren, signifikant reduziert war im Vergleich zu nicht durch Zigarettenrauch belasteten Patienten. Zum anderen könnten auch indirekte Effekte beteiligt sein, die durch die Obstruktion der Eustachio-Röhre vermittelt werden könnten, was wiederum

verursacht sein könnte durch direkte chemische Irritation, chemoallergische Effekte oder die Schwächung der Immunfunktion (Gulya 1994, Lieu und Feinsein 2002).

Über den Zusammenhang zwischen elterlichem Rauchen und Adenotomie bzw. Tonsillektomie gibt es bisher nicht viele Studien. Während einige Untersuchungen für einen solchen Zusammenhang sprechen (Said et al. 1978, Willat 1986, Hinton et al. 1993), fanden Strachan et al. (1996) heraus, dass die Lebenszeit-Prävalenz für Tonsillektomie bei Kindern aus Nichtraucher-Haushalten fast dieselbe war wie bei Kindern, die elterlichem Rauchen ausgesetzt waren. Es scheint also letzten Endes noch nicht gefolgert werden zu können, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen elterlichem Rauchen und Krankheitsbedingungen besteht, die für eine Tonsillektomie prädisponierend sein könnten (Strachan und Cook 1998c).

In Bezug auf Sinusitiden ist die Studienlage noch rarer. Kakish et al. (2000) konnten zeigen, dass Kinder, die zu Hause passivrauchexponiert waren, signifikant mehr klinische Sinusitiden hatten als nicht exponierte Kinder. Bei Lieu und Feinsein (2000) ergab sich keine erhöhte Prävalenz von Sinusitiden bei Passivrauchexponierten. Diese Studie ist aber in Bezug auf die vorliegende Arbeit wenig aussagekräftig, da hier ausschließlich Erwachsene einbezogen wurden und nur die Passivrauchexposition zu Hause und nicht die auf der Arbeit berücksichtigt wurde, wo Erwachsene einen Großteil ihrer Zeit verbringen.

Im Übrigen scheint ETS auf die zilientragenden Zellen der Nase ähnlich zu wirken wie auf die des Ohres, da Agius et al. (1998) bei tabakrauchexponierten Personen auch eine signifikant niedrigere nasale Ziliarschlag-Frequenz nachweisen konnten als bei nicht exponierten Individuen.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Kinder entsprechend ihren Diagnosen in zwei „Über-Gruppen“ eingeteilt, wobei die erste Gruppe Kinder mit chronischen Entzündungen der oberen Atemwege (chronische Sinusitis und Otitis media, Cholesteatome, Tubenbelüftungsstörungen, Tonsillenhyperplasie und Adenoide) umfasste. Diese Erkrankungen könnten nach den oben dargestellten Studien möglicherweise mit Passivrauchen in Zusammenhang stehen. Die „Über-Gruppe“ 2

enthielt Erkrankungen, die wahrscheinlich nicht durch postnatale ETS-Exposition hervorgerufen werden wie etwa angeborenen Fehlbildungen, die hier vorkommenden Tumoren, Traumata und Schwerhörigkeit. Dazu existiert eine Studie (Lyons 1992), die vermuten lässt, dass ein Teil der Hörverluste elterlichem Rauchen zugeschrieben werden könnte (Strachan und Cook 1998c). Auch Mittelohrentzündungen mit Erguss scheinen zu Hörverlusten und Taubheit führen zu können (Davidson et al. 1989, Kubba et al. 2000, Zielhuis et al. 1998). Da bei einem der 3 schwerhörigen bzw. tauben Kindern aus dieser Arbeit die Taubheit wahrscheinlich auf eine pränatale Zytomegalie-Infektion zurückgeführt werden kann und bei den anderen beiden Kindern in der Krankenakte nichts über Mittelohrentzündungen in der Vorgeschichte berichtet wird, wurden diese Kinder „Über-Gruppe“ 2 zugeordnet. Falls sich in weiteren Studien die Beobachtung von Lyons (1992) bestätigen sollte, wäre zu überlegen, ob solche Kinder in Zukunft nicht besser „Über-Gruppe“ 1 zugeteilt werden sollten.

Die in dieser Arbeit erhaltenen Ergebnisse stützen die vorgenommene Einteilung. In „Über-Gruppe“ 1, deren Krankheiten wahrscheinlich mit Passivrauchen in Zusammenhang stehen, waren nämlich 61,3 % der Kinder in den letzten 5 Jahren passivrauchexponiert verglichen mit 44,8 % in „Über-Gruppe“ 2 (Abbildung 50).

Die separate Betrachtung der Kinder mit Tonsillitiden, Tonsillenhyperplasie und Adenoiden spricht außerdem für einen Zusammenhang zwischen elterlichem Rauchen und diesen Erkrankungen, da hier 62,2 % rauchexponiert waren. Dasselbe gilt für chronische Otitis media und Cholesteatom. Hier waren 61,9 % ETS exponiert. Im Gegensatz dazu betrug der Anteil der rauchexponierten Kinder in der Gruppe mit Fehlbildungen im Kopf-Hals-Bereich und HNO-Erkrankungen bei angeborener Grunderkrankung, die eher nicht durch postnatale ETS-Belastung bedingt sind, nur 47,1 % (Abbildung 51).

Diese Ergebnisse unterstützen also die Studien, die einen positiven Zusammenhang zwischen elterlichem Rauchen und Tonsillektomie/Adenotomie bzw. Otitis media feststellen konnten.

Die Auswertung von Mikrokernen und Diagnosen zeigte keinen großen Unterschied zwischen den Werten der beiden „Über-Gruppen“ (Abbildung 52). Hieraus könnte vermutet werden, dass die chronischen Entzündungen der oberen Atemwege bei der Mikrokerninduktion keine besondere Rolle spielen dürften.

Auch bei Untersuchung der SCEs waren die Mittelwerte beider „Über-Gruppen“ fast identisch. Dies dürfte allerdings kaum eine Bedeutung haben, da die Gruppen zu wenige Patienten umfassten.

Bei Auswertung der 4-ABP-Hämoglobin-Addukte konnte in der Gruppe der Kinder mit chronischen Entzündungen ein leicht höherer Mittelwert festgestellt werden (Abbildung 53), was sich aber statistisch als nicht signifikant herausstellte (p-Wert: 0,703). Es wäre möglich, dass die Kinder mit chronischen Entzündungen der oberen Atemwege in den letzten Monaten stärker rauchexponiert waren als die Kinder mit sonstigen HNO-Erkrankungen, was wiederum die Hypothese stützen würde, dass die Erkrankungen der ersten Gruppe mit elterlichem Rauchen in Zusammenhang stehen könnten.

5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit sollten Auswirkungen von Tabakrauch auf Kinder untersucht werden. Dazu wurde die Mikrokernrate peripherer Lymphozyten bestimmt, was eine Standardmethode zum Monitoring auf durch genotoxische Agenzien verursachte Chromosenschäden ist, und Schwesterchromatidenaustausche analysiert, wobei diese im Rahmen von Genotoxizitätsprüfungen gemessen werden. Zur Expositionskontrolle konnten 4-Aminobiphenyl-Hämoglobin-Addukte herangezogen werden. Die Daten der Kinder wurden auf Allergien, speziell auf atopische Erkrankungen, und auf ihre HNO-Erkrankungen hin untersucht.

Im Hinblick auf die Mikrokernraten schien das Geschlecht in der untersuchten Altersgruppe keinen nennenswerten Einfluss zu haben. Es muss davon ausgegangen werden, dass sich Geschlechtsunterschiede erst ab dem Erwachsenenalter ausprägen und eine Erhöhung der Mikrokernraten nicht innerhalb von Jahren, sondern erst nach Jahrzehnten zu beobachten ist. Bei Untersuchung des Rauchverhaltens der Eltern zeigten sich tendenziell höhere Mikrokernraten in der rauchbelasteten als in der unbelasteten Gruppe, was statistisch aber nicht signifikant war. Bei Betrachtung der Altersgruppen stellte sich heraus, dass die Vorschulkinder mit rauchenden Eltern signifikant höhere Mikrokernraten aufwiesen als die Schulkinder. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass sie mehr Zeit zu Hause verbringen und so dem Rauchen der Eltern verstärkt ausgesetzt sind. Passivrauchen könnte also durch einen genotoxischen Effekt erhöhte Mikrokernraten bewirken.

Auf die 4-Aminobiphenyl-Hämoglobin-Addukte schien das Alter keinen Einfluss zu haben, während sich bei Jungen leicht höhere Werte beobachten ließen als bei Mädchen. Der Unterschied zwischen der rauchbelasteten und der unbelasteten Gruppe erwies sich ebenfalls als nicht signifikant. In der Altersgruppe der 1,25- bis 4,0-Jährigen zeigten sich bei den Kindern mit rauchenden Eltern leicht höhere Werte als bei denen, deren Eltern nicht zu Hause rauchten, und deren Werte waren höher als die der Kinder mit nichtrauchenden Eltern. Die Ergebnisse bestätigen, dass 4-ABP ein geeigneter

Expositionsmarker für Passivrauchbelastung ist. Die nicht signifikanten Unterschiede dürften auf das zu kleine Patientenkollektiv zurückzuführen sein.

Im Hinblick auf die atopischen Erkrankungen bestätigte sich, dass Vererbung bei der Entwicklung von Atopien eine entscheidende Rolle spielt, da der Anteil der Atopiker mit positiver Familienanamnese um einiges höher war als der der Nicht-Atopiker. Auch Passivrauchen scheint einen Einfluss zu haben, da der Anteil der Atopiker an der rauchexponierten Gruppe höher war als an der nicht exponierten, zumal die genetische Vorbelastung in der Raucher-Gruppe geringer war als in der unbelasteten Gruppe. Bei Betrachtung des Geschlechts zeigte sich bei den Mädchen ein leicht höherer Anteil an Atopikern als bei den Jungen. Dies ließe sich damit erklären, dass es in der Pubertät zu einer Angleichung des Geschlechter-Verhältnisses kommt und danach atopische Erkrankungen vor allem bei Frauen vorliegen, nachdem im Kindesalter mehr Jungen betroffen sind.

Die Mikrokernraten der Atopiker lagen etwas höher, allerdings nicht signifikant, als die der Nicht-Atopiker, so dass es im Zusammenhang mit atopischen Erkrankungen zur Induktion von Mikrokernen kommen könnte. Auch bei den 4-ABP-Hämoglobin-Addukten hatten die Atopiker leicht, aber nicht signifikant höhere Werte als die Nicht-Atopiker, vermutlich weil der Anteil der rauchexponierten Kinder bei den Atopikern größer war als bei den Nicht-Atopikern.

Die Analyse der Daten hinsichtlich der HNO-Erkrankungen unterstützt die Studien, die einen Zusammenhang zwischen Passivrauchen und Erkrankungen wie Tonsillitiden, Tonsillenhyperplasie, Adenoiden, Otitis media, Cholesteatomen, Tubenbelüftungsstörungen und chronischer Sinusitis vermuten. In der Gruppe dieser Erkrankungen war der Anteil rauchexponierter Kinder höher als in der Gruppe der Kinder mit Erkrankungen, die wahrscheinlich nicht mit postnataler Passivrauchexposition im Zusammenhang stehen.

6. Literaturverzeichnis

Adair-Bischoff CE, Sauve RS. Environmental tobacco smoke and middle ear disease in preschool-age children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152 (2): 127-133

Agius AM, Smallman LA, Pahor AL. Age, smoking and nasal ciliary beat frequency. *Clin Otolaryngol* 1998; 23: 227-230

Agius AM, Wake M, Pahor AL, Smallman LA. Smoking and middle ear ciliary beat frequency in otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol* 1995; 115: 44-49

American Academy of Pediatrics: Committee on Environmental Health. Environmental tobacco smoke: a hazard to children. *Pediatrics* 1997; 99 (4): 639-642

Ardito G, Lamberti L, Ansaldi E, Ponzetto P. Sister-chromatid exchanges in cigarette-smoking human females and their newborns. *Mutat Res* 1980; 78: 209-212

Arshad SH, Matthews S, Grant C, Hide DW. Effect of allergen avoidance on development of allergic disorders in infancy. *Lancet* 1992; 339: 1493-1497

Barale R, Chelotti L, Davini T, Del Ry S, Andreassi MG, Ballardini M, Bulleri M, He J, Baldacci S, Di Pede F, Gemignani F, Landi S. Sister chromatid exchange and micronucleus frequency in human lymphocytes of 1,650 subjects in an Italian population: II. Contribution of sex, age, and lifestyle. *Environ Mol Mutagen* 1998; 31: 228-242

Bartsch H, Caporaso N, Coda M, Kadlubar F, Malaveille C, Skipper P, Talaska G, Tannenbaum SR, Vineis P. Carcinogen hemoglobin adducts, urinary mutagenicity, and metabolic phenotype in active and passive cigarette smokers. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82 (23): 1826-1831

Baur X, Raulf-Heimsoth M. In: Wichmann HE, Schlipkötter HW, Fülgraff G. Handbuch der Umweltmedizin 1995. Landsberg: ecomed

Behrendt H, Gfesser M, Ring J. Allergien. In: Mersch-Sundermann V (Hrsg.) Umweltmedizin, 1999; 454-463. Stuttgart: Georg Thieme Verlag

Beland FA, Kadlubar FF. Factors involved in the induction of bladder cancer by aromatic amines. Banbury Rep 1986; 23: 315-326

Bell DA, Taylor JA, Butler MA, Stephens EA, Wiest J, Brubaker LH, Kadlubar FF, Lucier GW. Genotype/phenotype discordance of human arylamine N-acetyltransferase (NAT2) reveals a new slow-acetylator allele common in African-Americans. Carcinogenesis 1993; 14 (8): 1689-1692

Bender MA, Preston RJ, Leonard RC, Pyatt BE, Gooch PC. Chromosomal aberration and sister-chromatid exchange frequencies in peripheral blood lymphocytes of a large human population sample. II. Extension of age range. Mutat Res 1989; 212: 149-154

Bender MA, Preston RJ, Leonard RC, Pyatt BE, Gooch PC, Shelby MD. Chromosomal aberration and sister-chromatid exchange frequencies in peripheral blood lymphocytes of a large human population sample. Mutat Res 1988; 204: 421-433

Blakley BW, Blakley JE. Smoking and middle ear disease: are they related? A review article. Otolaryngol Head Neck Surg 1995; 112 (3): 441-446

Boenninghaus HG, Lenarz T. Hals-Nasen-Ohrenheilkunde für Studierende der Medizin, 2000. Berlin: Springer-Verlag

Bohr VA. DNA repair fine structure and its relations to genomic instability. Carcinogenesis 1995; 16 (12): 2885-2892

Bolognesi C, Abbondandolo A, Barale R, Casalone R, Dalprà L, De Ferrari M, Degrassi F, Forni A, Lamberti L, Lando C, Migliore L, Padovani P, Pasquini R, Puntoni R, Sbrana I, Stella M, Bonassi S. Age-related increase of baseline frequencies of sister chromatid exchanges, chromosome aberrations, and micronuclei in human lymphocytes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 249-256

Bolognesi C, Lando C, Forni A, Landini E, Scarpato R, Migliore L, Bonassi S. Chromosomal damage and ageing: effect on micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes. *Age Ageing* 1999; 28: 393-397

Bonassi S, Bolognesi C, Abbondandolo A, Barale R, Bigatti P, Camurri L, Dalpra L, De Ferrari M, Forni A, Lando C, Padovani P, Pasquini R, Stella M, Puntoni R. Influence of sex on cytogenetic end points: evidence from a large human sample and review of the literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4: 671-679

Bonassi S, Ceppi M, Fontana V, Merlo F. Multiple regression analysis of cytogenetic human data. *Mutat Res* 1994; 313: 69-80

Bonassi S, Fenech M, Lando C, Lin YP, Ceppi M, Chang WP, Holland N, Kirsch-Volders M, Zeiger E, Ban S, Barale R, Bigatti MP, Bolognesi C, Jia C, Di Giorgio M, Ferguson LR, Fucic A, Lima OG, Hrelia P, Krishnaja AP, Lee TK, Migliore L, Mikhalevich L, Mirkov E, Mosesso P, Muller WU, Odagiri Y, Scarffi MR, Szabova E, Vorobtsova I, Vral A, Zijno A. HUMAN MicroNucleus project: international database comparison for results with the cytokinesis-block micronucleus assay in human lymphocytes: I. Effect of laboratory protocol, scoring criteria, and host factors on the frequency of micronuclei. *Environ Mol Mutagen* 2001; 37: 31-45

Branner B, Kutzer C, Zwickenpflug W, Scherer G, Heller WD, Richter E. Haemoglobin adducts from aromatic amines and tobacco-specific nitrosamines in pregnant smoking and non-smoking women. *Biomarkers* 1998; 3 (1): 35-47

Bryant MS, Skipper PL, Tannenbaum SR, Maclure M. Hemoglobin adducts of 4-aminobiphenyl in smokers and nonsmokers. *Cancer Res* 1987; 47: 602-608

Bryant MS, Vineis P, Skipper PL, Tannenbaum SR. Hemoglobin adducts of aromatic amines: associations with smoking status and type of tobacco. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85 (24): 9788-9791

Bryant MS, Vineis P, Skipper PL, Tannenbaum SR. Haemoglobin adducts of aromatic amines in people exposed to cigarette smoke. *IARC Sci Publ* 1988; 89: 133-136

Buckton KE, Brown WMC, Smith PG. Lymphocyte survival in men treated with X-rays for ankylosing spondylitis. *Nature* 1967; 214: 470-473

Bukvic N, Gentile M, Susca F, Fanelli M, Serio G, Buonadonna L, Capurso A, Guanti G. Sex chromosome loss, micronuclei, sister chromatid exchange and ageing: a study including 16 centenarians. *Mutat Res* 2001; 498: 159-167

Burchfiel CM, Higgins MW, Keller JB, Howatt WF, Butler WJ, Higgins IT. Passive smoking in childhood. Respiratory conditions and pulmonary function in Tecumseh, Michigan. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133 (6): 966-973

Burr ML, Miskelly FG, Butland BK, Merrett TG, Vaughan-Williams E. Environmental factors and symptoms in infants at high risk of allergy. *J Epidemiol Community Health* 1989; 43: 125-132

Butland BK, Strachan DP, Lewis S, Bynner J, Butler N, Britton J. Investigation into the increase in hay fever and eczema at age 16 observed between the 1958 and 1970 British birth cohorts. *Br Med J* 1997; 315: 717-721

Butler MA, Iwasaki M, Guengerich FP, Kadlubar FF. Human cytochrome P450_{PA} (P-450IA2), the phenacetin O-deethylase, is primarily responsible for the hepatic 3-demethylation of caffeine and N-oxidation of carcinogenic arylamines. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 7696-7700

Casselbrant ML, Mandel EM, Kurs-Lasky M, Rockette HE, Bluestone CD. Otitis media in a population of black American and white American infants, 0-2 years of age. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995; 33: 1-16

Catalán J, Autio K, Wessman M, Lindholm C, Knuutila S, Sorsa M, Norppa H. Age-associated micronuclei containing centromeres and the X chromosome in lymphocytes of woman. *Cytogenet Cell Genet* 1995; 68: 11-16

Catalán J, Surrallés J, Falck GCM, Autio K, Norppa H. Segregation of sex chromosomes in human lymphocytes. *Mutagenesis* 2000; 15 (3): 251-255

Chen Y, Rennie DC, Dosman JA. Influence of environmental tobacco smoke on asthma in nonallergic and allergic children. *Epidemiology* 1996; 7 (5): 536-539

Cheng TJ, Christiani DC, Xu X, Wain JC, Wiencke JK, Kelsey KT. Increased micronucleus frequency in lymphocytes from smokers with lung cancer. *Mutat Res* 1996; 349: 43-50

Chilmonczyk BA, Salmun LM, Megathlin KN, Neveux LM, Palomaki GE, Knight GJ, Pulkkinen AJ, Haddow JE. Association between exposure to environmental tobacco smoke and exacerbations of asthma in children. *N Engl J Med* 1993; 328 (23): 1665-1669

Clark NM, Brown RW, Parker E, Robins TG, Remick DG Jr, Philbert MA, Keeler GJ, Israel BA. Childhood asthma. *Environ Health Perspect* 1999; 107 (Suppl. 3): 421-429

Collet JP, Larson CP, Boivin JF, Suissa S, Pless IB. Parental smoking and risk of otitis media in pre-school children. *Can J Public Health* 1995; 86 (4): 269-273

Collman GW, Lundgren K, Shore D, Thompson CL, Lucier GW. Effects of α -Naphthoflavone on levels of sister chromatid exchanges in lymphocytes from active and passive cigarette smokers: dose-response relationships. *Cancer Res* 1986; 46: 6452-6455

Cook DG, Strachan DP. Health effects of passive smoking. 3. Parental smoking and prevalence of respiratory symptoms and asthma in school age children. *Thorax* 1997; 52: 1081-1094

Cook DG, Strachan DP. Health effects of passive smoking. 10. Summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research. *Thorax* 1999; 54: 357-366

Crossen PE, Morgan WF. Sister chromatid exchange in cigarette smokers. *Hum Genet* 1980; 53: 425-426

Da Cruz AD, McArthur AG, Silva CC, Curado MP, Glickman BW. Human micronucleus counts are correlated with age, smoking, and cesium-137 dose in the Goiânia (Brazil) radiological accident. *Mutat Res* 1994; 313: 57-68

Dallinga JW, Pachen DM, Wijnhoven SW, Breedijk A, Van 't Veer L, Wigbout G, Van Zandwijk N, Maas LM, Van Agen E, Kleinjans JC, Van Schooten FJ. The use of 4-aminobiphenyl hemoglobin adducts and aromatic DNA adducts in lymphocytes of smokers as biomarkers of exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7 (7): 571-577

Das BC. Factors that influence formation of sister chromatid exchanges in human blood lymphocytes. *CRC Crit Rev Toxicol* 1988; 19 (1): 43-86

Das BC, Rani R, Mitra AB, Luthra UK. Baseline frequency of sister-chromatid exchanges (SCE) in newborn lymphocytes and its relationship to in vivo aging in humans. *Mutat Res* 1985; 144: 85-88

Davidson J, Hyde ML, Alberti PW. Epidemiologic patterns in childhood hearing loss: a review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1989; 17: 239-266

De Arce MA. The effect of donor sex and age on the number of sister chromatid exchanges in human lymphocytes growing in vitro. *Hum Genet* 1981; 57: 83-85

Dewdney RS, Lovell DP, Jenkinson PC, Anderson D. Variation in sister-chromatid exchange among 106 members of the general U. K. population. *Mutat Res* 1986; 171: 43-51

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Senatskommission zur Prüfung Gesundheits-schädlicher Arbeitsstoffe: Occupational Toxicants, 1991; Vol. 1: 39-64. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Senatskommission zur Prüfung Gesundheits-schädlicher Arbeitsstoffe: MAK-Werte-Liste, 1998; 27. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH Verlag

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Senatskommission zur Prüfung Gesundheits-schädlicher Arbeitsstoffe: Occupational Toxicants, 1999; Vol. 13: 3-39. Weinheim: Wiley-VCH Verlag

DiFranza JR, Lew RA. Morbidity and mortality in children associated with the use of tobacco products by other people. *Pediatrics* 1996; 97 (4): 560-568

D'Souza D, Thomas IM, Das BC. Variation in spontaneous chromosomal damage as a function of biologic rhythms in women. *Hum Genet* 1988; 79: 83-85

Duffaud F, Orsiere T, Villani P, Pelissier AL, Volot F, Favre R, Botta A. Comparison between micronucleated lymphocyte rates observed in healthy subjects and cancer patients. *Mutagenesis* 1997; 12: 227-231

Dybing E, Sanner T. Passive smoking, sudden infant death syndrome (SIDS) and childhood infections. *Hum Exp Toxicol* 1999; 18: 202-205

Edelman JR, Lin YJ. „Sloughing-off“ of heterochromatin in Werner’s syndrome cells during high-temperature phosphate incubation. *Cytobios* 2000; 101: 173-185

Edelman JR, Lin YJ. Translocation of unstable heterochromatin as the mechanism of sister chromatid exchange formation: a proposed hypothesis. *Cytobios* 2001; 106: 171-191.

Engel J, Anteunis L, Volovics A, Hendriks J, Marres E. Risk factors of otitis media with effusion during infancy. *Int J Pediatr Otorhinolarygol* 1999; 48: 239-249

Epe B, Harttig UH, Stopper H, Metzler M. Covalent binding of reactive estrogen metabolites to microtubular protein as a possible mechanism of aneuploidy induction and neoplastic cell transformation. *Environ Health Perspect* 1990; 88: 123-127

Etzel RA, Pattishall EN, Haley NJ, Fletcher RH, Henderson FW. Passive smoking and middle ear effusion among children in day care. *Pediatrics* 1992; 90 (2): 228-232

Ey JL, Holberg CJ, Aldous MB, Wright AL, Martinez FD, Taussig LM, Group Health Medical Associates. Passive smoke exposure and otitis media in the first year of life. *Pediatrics* 1995; 95 (5): 670-677

Falter B, Kutzer C, Richter E. Biomonitoring of hemoglobin adducts: aromatic amines and tobacco-specific nitrosamines. *Clin Investig* 1994; 72 (5): 364-371

Fattore E, Müller L, Davoli E, Castelli D, Benfenati E. Industrial pollutants in ground waters from northern Milan. *Chemosphere* 1998; 36 (9): 2007-2017

Fenech M. The cytokinesis-block micronucleus technique: a detailed description of the method and its application to genotoxicity studies in human populations. *Mutat Res* 1993; 285 (1): 35-44

Fenech M. Important variables that influence base-line micronucleus frequency in cytokinesis-blocked lymphocytes – a biomarker for DNA damage in human populations. *Mutat Res* 1998; 404: 155-165

Fenech M. The in vitro micronucleus technique. *Mutat Res* 2000; 455: 81-95

Fenech M, Aitken C, Rinaldi J. Folate, vitamin B12, homocysteine status and DNA damage in young Australian adults. *Carcinogenesis* 1998; 19: 1163-1171

Fenech M, Holland N, Chang WP, Zeiger E, Bonassi S. The HUMAN MicroNucleus Project – An international collaborative study on the use of the micronucleus technique for measuring DNA damage in humans. *Mutat Res* 1999; 428: 271-283

Fenech M, Morley AA. Measurement of micronuclei in lymphocytes. *Mutat Res* 1985; 147: 29-36

Fenech M, Morley AA. Cytokinesis-block micronucleus method in human lymphocytes: effect of in vivo ageing and low dose X-irradiation. *Mutat Res* 1986; 161: 193-198

Fenech M, Neville S, Rinaldi J. Sex is an important variable affecting spontaneous micronucleus frequency in cytokinesis-blocked lymphocytes. *Mutat Res* 1994; 313: 203-207

Fontham ET, Correa P, Wu-Williams AH, Reynolds P, Greenberg RS, Buffler PA, Chen VW, Boyd P, Alterman T, Austin DF, Liff J, Greenberg SD. Lung cancer in nonsmoking women: a multicenter case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1991; 1: 35-43

Fretland AJ, Doll MA, Zhu Y, Smith L, Leff MA, Hein DW. Effect of nucleotide substitutions in N-acetyltransferase-1 on N-acetylation (deactivation) and O-acetylation (activation) of arylamine carcinogens: implications for cancer predisposition. *Cancer Detect Prev* 2002; 26: 10-14

Fritsch P. *Dermatologie und Venerologie: Lehrbuch und Atlas*, 1998. Berlin: Springer-Verlag

Funes-Cravioto F, Zapata-Gayon C, Kolmodin-Hedman B, Lambert B, Lindstein J, Norberg E, Nordenskjöld M, Olin R, Swensson A. Chromosome aberrations and sister-chromatid exchange in workers in chemical laboratories and a rototyping factory and in children of women laboratory workers. *Lancet* 1977; ii: 322-325

Furuya T, Hagiwara J, Ochi H, Tokuhiko H, Kikawada R, Karube T, Watanabe S. Changes of common fragile sites on chromosomes according to the menstrual cycle. *Hum Genet* 1991; 86: 471-474

Galloway SM, Buckton KE. Aneuploidy and ageing: chromosome studies on a random sample of the population using G-banding. *Cytogenet Cell Genet* 1978; 20: 78-95

Ganguly BB. Cell division, chromosomal damage and micronucleus formation in peripheral lymphocytes of healthy donors: related to donor's age. *Mutat Res* 1993; 295: 135-148

Ganguly BB. Age-related variation in sister chromatid exchanges and cell cycle kinetics in peripheral blood lymphocytes of healthy individuals. *Mutat Res* 1995; 316 (4): 147-156

Gaulden ME. Hypothesis: some mutagens directly alter specific chromosomal proteins (DNA topoisomerase II and peripheral proteins) to produce chromosome stickiness, which causes chromosome aberrations. *Mutagenesis* 1987; 2: 357-365

Gergen PJ, Fowler JA, Maurer KR, Davis WW, Overpeck MD. The burden of environmental tobacco smoke exposure on the respiratory health of children 2 months through 5 years of age in the United States: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 to 1994. *Pediatrics* 1998; 101 (2): e8

Gilliland FD, Li YF, Peters JM. Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 429-436

Gold DR. Environmental tobacco smoke, indoor allergens, and childhood asthma. *Environ Health Perspect* 2000; 108 (Suppl 4): 643-651

Gorgels WJ, Van Poppel G, Jarvis MJ, Stenhuis W, Kok FJ. Passive smoking and sister-chromatid exchanges in lymphocytes. *Mutat Res* 1992; 279: 233-238

Green LC, Skipper PL, Turesky RJ, Bryant MS, Tannenbaum SR. In vivo dosimetry of 4-aminobiphenyl in rats via cysteine adduct in hemoglobin. *Cancer Res* 1984; 44 (10): 4254-4259

Grevers G, Röcken M (Hrsg.) Taschenatlas der Allergologie, 2001. Stuttgart: Georg Thieme Verlag

Gulya AJ. Environmental tobacco smoke and otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 111 (1): 6-8

Gustavino B, Degrassi F, Filipponi R, Modesti D, Tanzarella C, Rizzoni M. Mitotic indirect non-disjunction in phytohemagglutinin stimulated human lymphocytes. *Mutagenesis* 1994; 9: 17-21

Hammond SK, Coghlin J, Gann PH, Paul M, Taghizadeh K, Skipper PL, Tannenbaum SR. Relationship between environmental tobacco smoke exposure and carcinogen-hemoglobin adduct levels in nonsmokers. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85 (6): 474-478

Hanawalt PC, Gee P, Ho L, Hsu RK, Kane CJ. Genomic heterogeneity of DNA repair. Role in aging? *Ann N Y Acad Sci* 1992; 663: 17-25

Hando JC, Nath J, Tucker JD. Sex chromosomes, micronuclei and aging in women. *Chromosoma* 1994; 103: 186-192

Harsten G, Prellner K, Heldrup J, Kalm O, Kornfält R. Recurrent acute otitis media: a prospective study of children during the first three years of life. *Acta Otolaryngol* 1989; 107: 111-119

Hedner K, Högstedt B, Kolnig AM, Mark-Vendel E, Strömbeck B, Mitelman F. Sister chromatid exchanges and structural chromosome aberrations in relation to age and sex. *Hum Genet* 1982; 62: 305-309

Hee J, Callais F, Momas I, Laurent AM, Min S, Molinier P, Chastagnier M, Claude JR, Fest B. Smokers' behaviour and exposure according to cigarette yield and smoking experience. *Pharmacol Biochem Behav* 1995; 52 (1): 195-203

Hein DW, Doll MA, Fretland AJ, Leff MA, Webb SJ, Xiao GH, Devanaboyina US, Nangju NA, Feng Y. Molecular genetics and epidemiology of the NAT1 and NAT2 acetylation polymorphisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9 (1): 29-42

Henderson FW, Henry MM, Ivins SS, Morris R, Neebe EC, Leu SY, Stewart PW, The Physicians of Raleigh Pediatric Associates, PA. Correlates of recurrent wheezing in school-age children. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1786-1793

Heppt W. Epidemiologie allergischer Erkrankungen. In: Heppt W, Bachert C. *Praktische Allergologie*, 1998: 1-4. Stuttgart: Georg Thieme Verlag

Heppt W, Renz H, Röcken M (Hrsg.) Allergologie, 1998. Berlin: Springer-Verlag

Hinton AE. Surgery for otitis media with effusion in children and its relationship to parental smoking. *J Laryngol Otol* 1989; 103: 559-561

Hinton AE, Buckley G. Parental smoking and middle ear effusions in children. *J Laryngol Otol* 1988; 102: 992-996

Hinton AE, Herdman RC, Martin-Hirsch D, Saeed SR. Parental cigarette smoking and tonsillectomy in children. *Clin Otolaryngol* 1993; 18 (3): 178-180

Högstedt B, Gullberg B, Hedner K, Kolnig AM, Mitelman F, Skerfving S, Widegren B. Chromosome aberrations and micronuclei in bone marrow cells and peripheral lymphocytes in humans exposed to ethylene oxide. *Hereditas* 1983; 98: 105-113

Holmén A, Karlsson A, Bratt I, Högstedt B. Increased frequencies of micronuclei in T8 lymphocytes of smokers. *Mutat Res* 1995; 334: 205-208

Holt PG, Macaubas C, Stumbles PA, Sly PD. The role of allergy in the development of asthma. *Nature* 1999; 402 (Supp): B12-B17

Horwood LJ, Fergusson DM, Shannon FT. Social and familial factors in the development of early childhood asthma. *Pediatrics* 1985; 75 (5): 859-868

Husgafvel-Pursiainen K. Sister-chromatid exchange and cell proliferation in cultured lymphocytes of passively and actively smoking restaurant personnel. *Mutat Res* 1987; 190: 211-215

Husgafvel-Pursiainen K, Mäki-Paakkanen J, Norppa H, Sorsa M. Smoking and sister chromatid exchange. *Hereditas* 1980; 92: 247-250

Husgafvel-Pursiainen K, Sorsa M, Engström K, Einistö P. Passive smoking at work: biochemical and biological measures of exposure to environmental tobacco smoke. *Int Arch Occup Environ Health* 1987; 59: 337-345

Husum B, Wulf HC, Niebuhr E. Increased sister chromatid exchange frequency in lymphocytes in healthy cigarette smokers. *Hereditas* 1982; 96: 85-88

Husum B, Wulf HC, Niebuhr E. Sister chromatid exchange frequency correlates with age, sex and cigarette smoking in a 5-year material of 553 healthy adults. *Hereditas* 1986; 105: 17-21

IARC, International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man, 1972; Vol. 1

IARC, International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, 1979 (Suppl. 1)

IARC, International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, 1982 (Suppl. 4)

IARC, International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans: Tobacco Smoking, 1986; Vol. 38

Ilicali ÖC, Keles N, Deger K, Savas I. Relationship of passive cigarette smoking to otitis media. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125 (7): 758-762

Ilicali ÖC, Keles N, Deger K, Sagun ÖF, Güldiken Y. Evaluation of the effect of passive smoking on otitis media in children by an objective method: urinary cotinine analysis. *Laryngoscope* 2001; 111: 163-167

Iversen M, Birch L, Lundqvist GR, Elbrond O. Middle ear effusion in children and the indoor environment: an epidemiological study. *Arch Environ Health* 1985; 40 (2): 74-79

Jaakkola JJ, Nafstad P, Magnus P. Environmental tobacco smoke, parental atopy, and childhood asthma. *Environ Health Perspect* 2001; 109 (6): 579-582

Jinot J, Bayard S. Respiratory health effects of exposure to environmental tobacco smoke. *Rev Environ Health* 1996; 11 (3): 89-100

Jöckel KH, Knauth C. Passivrauchen. In: Wichmann HE, Schlipkötter HW, Fülgraff G. *Handbuch der Umweltmedizin*, 1994. Landsberg: ecomed

Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Campbell MJ, Josephs LK, Cunningham A, Robinson BS, Myint SH, Ward ME, Tyrrell DA, Holgate ST. The relationship between upper respiratory infections and hospital admissions for asthma: a time-trend analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 654-660

Joseph-Lerner N, Fejgin M, Ben-Nun I, Legum C, Amiel A. The correlation between the frequency of sister-chromatid exchange and human reproductive hormones. *Mutat Res* 1993; 300: 247-252

Kaiser U. Tabakrauch. In: Mersch-Sundermann V (Hrsg.) *Umweltmedizin*, 1999: 224-226. Stuttgart: Georg Thieme Verlag

Kakish KS, Mahafza T, Batieha A, Ekteish F, Daoud A. Clinical sinusitis in children attending primary care centers. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19 (11): 1071-1074

Kallail KJ, Rainbolt HR, Bruntzel MD. Passive smoking and middle ear problems in Kansas public school children. *J Commun Disord* 1987; 20 (3): 187-196

Kalyoncu AF, Selcuk ZT, Enunlu T, Demir AU, Coplu L, Sahin AA, Artvinli M. Prevalence of asthma and allergic diseases in primary school children in Ankara, Turkey: two cross-sectional studies, five years apart. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10 (4): 261-265

Kiese M. *Methemoglobinemia: a comprehensive treatise*, 1974. Cleveland, OH: CRC Press, Inc.

Kirchner S, Stopper H, Papp T, Eckert I, Yoo HJ, Vig BK, Schiffmann D. Cytogenetic changes in primary, immortalized and malignant mammalian cells. *Toxicol Lett* 1993; 67: 283-295

Kitchens GG. Relationship of environmental tobacco smoke to otitis media in young children. *Laryngoscope* 1995; 105: 1-13

Kraemer MJ, Richardson MA, Weiss NS, Furukawa CT, Shapiro GG, Pierson WE, Bierman W. Risk factors for persistent middle-ear effusions: otitis media, catarrh, cigarette smoke exposure, and atopy. *JAMA* 1983; 249 (8): 1022-1025

Kruk PA, Rampino NJ, Bohr VA. DNA damage and repair in telomeres: relation to aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 258-262

Kubba H, Pearson JP, Birchall JP. The aetiology of otitis media with effusion: a review. *Clin Otolaryngol* 2000; 25: 181-194

Kulig M, Luck W, Wahn U, Multicentre Allergy Study Group, Germany. The association between pre- and postnatal tobacco smoke exposure and allergic sensitization during early childhood. *Hum Exp Toxicol* 1999; 18: 241-244

Lambert B, Lindblad A, Nordenskjöld M, Werelius B. Increased frequency of sister chromatid exchanges in cigarette smokers. *Hereditas* 1978; 88: 147-149

Larramendy ML, Knuutila S. Increased frequency of micronuclei in B and T8 lymphocytes from smokers. *Mutat Res* 1991; 259: 189-195

Latt SA. Microfluorometric analysis of DNA synthesis in human metaphase chromosomes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973; 70: 3395-3399

Latt SA. Localization of sister chromatid exchanges in human chromosomes. *Science* 1974; 185: 74-76

Lazutka JR, Dedonyte V, Krapavickaite D. Sister-chromatid exchanges and their distribution in human lymphocytes in relation to age, sex and smoking. *Mutat Res* 1994; 306: 173-180

Lieu JE, Feinstein AR. Confirmations and surprises in the association of tobacco use with sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 940-946

Lieu JE, Feinstein AR. Effect of gestational and passive smoke exposure on ear infections in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 147-154

Livingston GK, Fineman RM. Correlation of human lymphocyte SCE frequency with smoking history. *Mutat Res* 1983; 119: 59-64

Lyons RA. Passive smoking and hearing loss in infants. *Ir Med J* 1992; 85 (3): 111-112

Maclure M, Bryant MS, Skipper PL, Tannenbaum SR. Decline of the hemoglobin adduct of 4-aminobiphenyl during withdrawal from smoking. *Cancer Res* 1990; 50: 181-184

Maclure M, Katz RBA, Bryant MS, Skipper PL, Tannenbaum SR. Elevated blood levels of carcinogens in passive smokers. *Am J Public Health* 1989; 79 (10) 1381-1384

Maier WC, Arrighi HM, Morray B, Llewellyn C, Redding GJ. Indoor risk factors for asthma and wheezing among Seattle school children. *Environ Health Perspect* 1997; 105 (2): 208-214

Martinez FD. Gene by environment interactions in the development of asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 (Suppl. 5): 21-25

Merrett TG, Burr ML, Butland BK, Merrett J, Miskelly FG, Vaughan-Williams E. Infant feeding and allergy: 12-month prospective study of 500 babies born into allergic families. *Ann Allergy* 1988; 61: 13-20

Migliore L, Parrini M, Sbrana I, Biagini C, Battaglia A, Loprieno N. Micronucleated lymphocytes in people occupationally exposed to potential environmental contaminants: the age effect. *Mutat Res* 1991; 256: 13-20

Morgan WF, Crossen PE. The incidence of sister chromatid exchanges in cultured human lymphocytes. *Mutat Res* 1977; 42: 305-312

Murray AB, Morrison BJ. Passive smoking by asthmatics: Its greater effect on boys than on girls and on older than on younger children. *Pediatrics* 1989; 84 (3): 451-459

Murray AB, Morrison BJ. The decrease in severity of asthma in children of parents who smoke since the parents have been exposing them to less cigarette smoke. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 102-110

Murthy PBK. Frequency of sister chromatid exchanges in cigarette smokers. *Hum Genet* 1979; 52: 343-345

Murthy PBK, Prema K. Sister-chromatid exchanges in oral contraceptive users. *Mutat Res* 1979; 68: 149-152

Mygind N, Dahl R, Pedersen S, Thestrup-Pedersen K, Hrsg. der dt. Ausgabe: Merk HF. Allergologie: Textbuch und Farbatlas, 1998: 61-77. Berlin: Blackwell Wissenschafts-Verlag

Nath J, Tucker JD, Hando JC. Y chromosome aneuploidy, micronuclei, kinetochores and aging in men. *Chromosoma* 1995; 103: 725-731

Nelson E. The miseries of passive smoking. *Hum Exp Toxicol* 2001; 20 (2): 61-83

Nordic Study Group on the Health Risk of Chromosome Damage. A Nordic data base on somatic chromosome damage in humans. *Mutat Res* 1990; 241: 325-337

Norppa H. Cytogenetic markers of susceptibility: influence of polymorphic carcinogen-metabolizing enzymes. *Environ Health Perspect* 1997; 105 (Suppl. 4): 829-835

Obe G, Beek B. *Premature Chromosome Condensation in Micronuclei*, 1982. Academic Press, New York.

Olesen AB, Ellingsen AR, Olesen H, Juul S, Thestrup-Pedersen K. Atopic dermatitis and birth factors: historical follow up by record linkage. *Br Med J* 1997; 314: 1003-1008

Paradise JL, Rockette HE, Colborn DK, Bernard BS, Smith CG, Kurs-Lasky M, Janosky JE. Otitis media in 2253 Pittsburgh-Area infants: Prevalence and risk factors during the first two years of life. *Pediatrics* 1997; 99 (3): 318- 333

Patrianakos C, Hoffman D. Chemical studies of tobacco smoke. LXIV. On the analysis of aromatic amines in cigarette smoke. *J Anal Chem* 1979; 3: 150-154

Perera FP, Santella RM, Brenner D, Poirier MC, Munshi AA, Fischmann HK, Van Ryzin J. DNA adducts, protein adducts, and sister chromatid exchange in cigarette smokers and nonsmokers. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79 (3): 449-456

Pitarque M, Carbonell E, Lapena N, Marsá M, Torres M, Creus A, Xamena N, Marcos R. No increase in micronuclei frequency in cultured blood lymphocytes from a group of filling station attendants. *Mutat Res* 1996; 367: 161-167

Platzek T, Lang C, Grohmann G, Gi US, Baltes W. Formation of a carcinogenic aromatic amine from an azo dye by human skin bacteria in vitro. *Hum Exp Toxicol* 1999; 18 (9): 552-559

Pschyrembel, *Klinisches Wörterbuch*, 1990; 256. Auflage. Berlin: de Gruyter

Pschyrembel, *Klinisches Wörterbuch*, 2002; 259. Auflage. Berlin: de Gruyter

Randerath K, Li D, Nath R, Randerath E. Exogenous and endogenous DNA modifications as monitored by ³²P-postlabeling: relationships to cancer and aging. *Exp Gerontol* 1992; 27: 533-549

Richter E, Rösler S, Becker A. Effect of diet on haemoglobin adducts from 4-aminobiphenyl in rats. *Arch Toxicol* 2000; 74: 203-206

Richter E, Rösler S, Scherer G, Gostomzyk JG, Grübl A, Krämer U, Behrendt H. Haemoglobin adducts from aromatic amines in children in relation to area of residence and exposure to environmental tobacco smoke. *Int Arch Occup Environ Health* 2001; 74 (6): 421-428

Riechelmann H. Immunologische Grundlagen der Allergie vom Soforttyp. In: Klimek L, Riechelmann H, Saloga J, Mann W, Knop J. *Allergologie und Umweltmedizin*, 1997. Stuttgart: Schattauer

Ring J. *Epidemiologie allergischer Erkrankungen. Nehmen Allergien zu?* 1991. München: MMV Medizin

Romagna F. Mikrokerntestsysteme. In: Fahrig R (Hrsg.) Mutationsforschung und genetische Toxikologie, 1993: 290-298. Darmstadt: Wissenschaftliche Buchgesellschaft

Ronmark E, Lundback B, Jonsson E, Platts-Mills T. Asthma, type-1 allergy and related conditions in 7- and 8-year old children in northern Sweden: prevalence rates and risk factor pattern. *Respir Med* 1998; 92 (2): 316-324

Rosin MP. Genetic alterations in carcinogenesis and chemoprevention. *Environ Health Perspect* 1993; 101 (Suppl. 3): 253-256

Rowe-Jones JM, Brockbank MJ. Parental smoking and persistent otitis media with effusion in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1992; 24 (1): 19-24

Said G, Zalokar J, Lellouch J, Patois E. Parental smoking related to adenoidectomy and tonsillectomy in children. *J Epidemiol Community Health* 1978; 32 (2): 97-101

Sardas S, Karahalil B, Akyol D, Kükner S, Karakaya AE. The effect of smoking on sister chromatid exchange rate of newborn infants born to smoking mothers. *Mutat Res* 1995; 341: 249-253

Sarto F, Faccioli MC, Cominato I, Levis AG. Aging and smoking increase the frequency of sister-chromatid exchanges (SCE) in man. *Mutat Res* 1985; 144: 183-187

Sarto F, Mustari L, Mazzotti D, Tomanin R, Levis AG. Variations of SCE frequencies in peripheral lymphocytes of ex-smokers. *Mutat Res* 1987; 192: 157-162

Schäffler G, Betz C, Richter E. Mass spectrometric analysis of tobacco-specific hemoglobin adducts. *Environ Health Perspect* 1993; 99: 187-189

Schiffmann D, De Boni U. Dislocation of chromatin elements in prophase induced by diethylstilbestrol: a novel mechanism by which micronuclei can arise. *Mutat Res* 1991; 246: 113-122

Schmidt MA, Sanger WG. Sister chromatid exchange in aged human lymphocytes. A brief note. *Mech Ageing Dev* 1981; 16: 67-70

Sharma T, Das BC. Higher incidence of spontaneous sister-chromatid exchanges (SCEs) and X-ray-induced chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes during pregnancy. *Mutat Res* 1986; 174: 27-33

Singh NP, Danner DB, Tice RR, Brant L, Schneider EL. DNA damage and repair with age in individual human lymphocytes. *Mutat Res* 1990; 237: 123-130

Skipper PL, Tannenbaum SR. Protein adducts in the molecular dosimetry of chemical carcinogens. *Carcinogenesis* 1990; 11 (4): 507-518

Skipper PL, Tannenbaum SR. Molecular dosimetry of aromatic amines in human populations. *Environ Health Perspect* 1994; 102 (Suppl. 6): 17-21

Soper KA, Stolley PD, Galloway SM, Smith JG, Nichols WW, Wolman SR. Sister-chromatid exchange (SCE) report on control subjects in a study of occupationally exposed workers. *Mutat Res* 1984; 129: 77-88

Sorsa M, Husgafvel-Pursiainen K, Järventaus H, Koskimies K, Salo H, Vainio H. Cytogenetic effects of tobacco smoke exposure among involuntary smokers. *Mutat Res* 1989; 222 (2): 111-116

Sorsa M, Wilbourn J, Vainio H. Human cytogenetic damage as a predictor of cancer risk. *IARC Sci Publ* 1992; 116: 543-554

Speit G. Der Schwesterchromatidenaustausch als Indikator für genotoxische Effekte. In: Fahrig R (Hrsg.) *Mutationsforschung und genetische Toxikologie*, 1993: 263-273. Darmstadt: Wissenschaftliche Buchgesellschaft

Speit G, Hochsattel R, Vogel W. The contribution of DNA single-strand breaks to the formation of chromosome aberrations and SCEs. *Basic Life Sci* 1984; 29 Pt A: 229-244

Stahlberg MR, Ruuskanen O, Virolainen E. Risk factors for recurrent otitis media. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5 (1): 30-32

Stone JF, Sandberg AA. Sex chromosome aneuploidy and aging. *Mutat Res* 1995; 338: 107-113

Stopper H, Körber C, Schiffmann D, Caspary WJ. Cell-cycle dependent micronucleus formation and mitotic disturbances induced by 5-azacytidine in mammalian cells. *Mutat Res* 1993; 300: 165-177

Stopper H, Müller SO. Micronuclei as a biological endpoint for genotoxicity: a minireview. *Toxicology in Vitro* 1997; 11: 661-667

Strachan DP. The role of environmental factors in asthma. *Br Med Bull* 2000; 56 (4): 865-882

Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *Br Med J* 1996; 312: 1195-1199

Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998; 53: 204-212

Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 5. Parental smoking and allergic sensitisation in children. *Thorax* 1998; 53: 117-123

Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 4. Parental smoking, middle ear disease and adenotonsillectomy in children. *Thorax* 1998; 53: 50-56

Strachan DP, Jarvis MJ, Feyerabend C. Passive smoking, salivary cotinine concentrations, and middle ear effusion in 7 year old children. *Br Med J* 1989; 298: 1549-1552

Svendsen KH, Kuller LH, Martin MJ, Ockene JK. Effects of passive smoking in the multiple risk factor intervention trial. *Am J Epidemiol* 1987; 126 (5): 783-795

Tainio VM, Savilahti E, Salmenpera L, Arjomaa P, Siimes MA, Perheentupa J. Risk factors for infantile recurrent otitis media: atopy but not type of feeding. *Pediatr Res* 1988; 23 (5): 509-512

Tang D, Warburton D, Tannenbaum SR, Skipper P, Santella RM, Cereijido GS, Crawford FG, Perera FP. Molecular and genetic damage from environmental tobacco smoke in young children. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8 (5): 427-431

Tariq SM, Hakim EA, Matthews SM, Arshad SH. Influence of smoking on asthmatic symptoms and allergen sensitisation in early childhood. *Postgrad Med J* 2000; 76: 694-699

Taylor JH. Sister chromatid exchanges in tritium-labelled chromosomes. *Genetics* 1958; 43: 515-529

Taylor JH, Woods PS, Hughes WL. The organization and duplication of chromosomes as revealed by autoradiographic studies using tritium-labelled thymidine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1957; 43: 122-128

Teele DW, Klein JO, Rosner B, the Greater Boston Otitis Media Study Group. Epidemiology of Otitis media during the first seven years of life in children in Greater Boston: a prospective, cohort study. *J Infect Dis* 1989; 160 (1): 83-94

Thierens H, Vral A, De Ridder L. A cytogenetic study of radiological workers: effect of age, smoking and radiation burden on the micronucleus frequency. *Mutat Res* 1996; 360: 75-82

Tomanin R, Ballarin C, Nardini B, Mastrangelo G, Sarto F. Influence of smoking habit on the frequency of micronuclei in human lymphocytes by the cytokinesis block method. *Mutagenesis* 1991; 6 (2): 123-126

Tse CST. Food products containing tartrazine. *N Engl J Med* 1982; 306 (11): 681-682

Tucker JD, Nath J, Hando JC. Activation status of the X chromosome in human micronucleated lymphocytes. *Hum Genet* 1996; 97: 471-475

Tucker JD, Preston RJ. Chromosome aberrations, micronuclei, aneuploidy, sister chromatid exchanges, and cancer risk assessment. *Mutat Res* 1996; 365: 147-159

Vijayalaxmi, Evans HJ. In vivo and in vitro effects of cigarette smoke on chromosomal damage and sister-chromatid exchange in human peripheral blood lymphocytes. *Mutat Res* 1982; 92: 321-332

Vineis P, Caporaso N, Tannenbaum SR, Skipper PL, Glogowski J, Bartsch H, Coda M, Talaska G, Kadlubar F. Acetylation phenotype, carcinogen-hemoglobin adducts, and cigarette smoking. *Cancer Res* 1990; 50: 3002-3004

Von Mutius E, Martinez FD, Fritzscher C, Nicolai T, Roell G, Thiemann HH. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 358-364

Wahn U. Allergien im Kindesalter. In: Heppt W, Bachert C. *Praktische Allergologie*, 1998: 218-225. Stuttgart: Georg Thieme Verlag

Waksvik H, Magnus P, Berg K. Effects of age, sex and genes on sister chromatid exchange. *Clin Genet* 1981; 20: 449-454

Weiss ST. Environmental risk factors in childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 (Suppl. 5): 29-34

Weiss ST. Gene by environment interaction and asthma. *Clin Exp Allergy* 1999; 29 (Suppl. 2): 96-99

Weitzman M, Gortmaker S, Walker D, Sobol A. Maternal smoking and childhood asthma. *Pediatrics* 1990; 85 (4): 505-511

Wen WN, Liew TL. The effect of age and cell proliferation on the frequency of sister chromatid exchange in human lymphocytes cultured in vitro. *Mech Ageing Dev* 1983; 21: 377-384

Willatt DJ. Children's sore throats related to parental smoking. *Clin Otolaryngol* 1986; 11: 317-321

World Health Organization. International consultation on environmental tobacco smoke and child health: consultation report, 1999. <http://www.who.int/toh>.

Wulf HC, Kousgaard N, Niebuhr E. Sister-chromatid exchange in childhood in relation to age and sex. *Mutat Res* 1986; 174: 309-312

Wulf HC, Niebuhr E. Different sister chromatid exchange rates in XX and XY cells of a pair of human chimeric twins. *Cytogenet Cell Genet* 1985; 39: 105-108

Yu MC, Ross RK, Chan KK, Henderson BE, Skipper PL, Tannenbaum SR, Coetzee GA. Glutathione S-transferase M1 genotype affects aminobiphenyl-hemoglobin adduct levels in white, black, and Asian smokers and nonsmokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4: 861-864

Yu MC, Skipper PL, Taghizadeh K, Tannenbaum SR, Chan KK, Henderson BE, Ross RK. Acetylator phenotype, aminobiphenyl-hemoglobin adduct levels, and bladder cancer risk in white, black, and Asian men in Los Angeles, California. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86 (9): 712-716

Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: Follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95 (6): 1179-1190

Zielhuis GA, Gerritsen AA, Gorissen WH, Dekker LJ, Rovers MM, van der Wilt GJ, Ingels K. Hearing deficits at school age; the predictive value of otitis media in infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1998; 44: 227-234

Zielhuis GA, Heuvelmans-Heinen EW, Rach GH, van den Broek P. Environmental risk factors for otitis media with effusion in preschool children. *Scand J Prim Health Care* 1989; 7 (1): 33-38

7. Anhang

Patient	Präparat 1						Präparat 2					
	1- kernige	2- kernige	3- kernige	4- kernige	Summe	Mikrokerne/ 1000 zweik. Lymph.	1- kernige	2- kernige	3- kernige	4- kernige	Summe	Mikrokerne/ 1000 zweik. Lymph.
*126	428	558	4	10	1000	5	474	504	5	17	1000	7
*127	278	670	4	48	1000	13	343	601	10	46	1000	9
*128	337	622	7	34	1000	8	339	630	5	26	1000	5
129	308	672	2	18	1000	10	293	687	2	18	1000	12
*130	189	760	4	47	1000	13	131	804	3	62	1000	12
136	374	592	1	33	1000	6	344	624	2	30	1000	4
137	530	453	1	16	1000	9	390	584	5	21	1000	8
140	295	678	3	24	1000	10	367	608	2	23	1000	13
145	329	643	3	25	1000	7	361	599	4	36	1000	10
148	212	768	5	15	1000	7	202	781	2	15	1000	13
149	580	416	1	3	1000	12	588	409	1	2	1000	15
150	312	655	1	32	1000	14	256	706	3	35	1000	13
152	307	672	2	19	1000	4	294	680	5	21	1000	6
154	477	513	1	9	1000	10	398	590	2	10	1000	4
156	434	548	1	17	1000	7	379	603	1	17	1000	13
157	394	582	4	20	1000	11	338	634	3	25	1000	5
158	524	466	1	9	1000	6	416	564	1	19	1000	9
160	522	444	1	33	1000	4	370	581	7	42	1000	10
163	413	557	2	28	1000	12	341	630	9	20	1000	9
164	634	349	3	14	1000	15	614	377	1	8	1000	16
171	547	418	1	34	1000	18	486	480	4	30	1000	11
182	381	597	7	15	1000	11	286	690	8	16	1000	13
186	412	563	3	22	1000	7	413	563	1	23	1000	8
187	428	550	4	18	1000	16	403	578	3	16	1000	11
192	443	548	1	8	1000	21	402	588	2	8	1000	10
193	387	586	4	23	1000	15	309	672	5	14	1000	11
194	372	601	6	21	1000	17	309	677	3	11	1000	14
195	489	505	1	5	1000	19	535	458	1	6	1000	13
196	442	543	2	13	1000	15	421	572	1	6	1000	14
198	455	520	7	18	1000	12	443	536	3	18	1000	6
206	440	548	0	12	1000	11	352	626	1	21	1000	11
208	319	655	6	20	1000	17	298	670	4	28	1000	22
209	357	595	1	47	1000	17	335	624	3	38	1000	20
210	473	517	1	9	1000	13	419	573	0	8	1000	13
211	418	540	6	36	1000	10	445	530	4	21	1000	4
212	410	578	3	9	1000	17	367	622	4	7	1000	11
213	383	595	4	18	1000	6	336	634	5	25	1000	10
214	472	507	4	17	1000	14	440	533	7	20	1000	11
215	414	568	1	17	1000	11	384	605	1	10	1000	8
221	348	620	6	26	1000	14	260	709	7	24	1000	10
227	542	445	2	11	1000	23	483	503	2	12	1000	21
231	522	468	1	9	1000	15	446	541	1	12	1000	15
233	253	665	13	69	1000	15	270	667	8	55	1000	9
238	364	604	8	24	1000	11	351	622	4	23	1000	11
241	614	380	1	5	1000	26	560	433	1	6	1000	25
242	243	742	2	13	1000	15	237	755	1	7	1000	24
245	636	362	0	2	1000	27	584	412	0	4	1000	20
250	448	547	1	4	1000	10	449	537	1	13	1000	18
251	273	685	5	37	1000	15	247	713	3	37	1000	20
252	291	659	8	42	1000	19	241	713	7	39	1000	25
255	244	734	1	21	1000	21	234	738	1	27	1000	16
257	436	561	0	3	1000	6	443	554	0	3	1000	6
258	584	409	3	4	1000	19	445	542	5	8	1000	11
259	254	706	11	29	1000	7	239	717	12	32	1000	16
260	168	770	9	53	1000	6	176	757	12	55	1000	9
264	292	660	12	36	1000	9	300	666	2	32	1000	11
265	255	683	8	54	1000	9	243	714	1	42	1000	6
267	391	593	3	13	1000	16	376	603	5	16	1000	14
268	361	603	7	29	1000	14	335	634	1	30	1000	13
269	399	579	8	14	1000	15	396	587	3	14	1000	11
270	353	629	3	15	1000	12	345	639	6	10	1000	10
271	519	469	2	10	1000	14	493	496	5	6	1000	8
272	371	602	3	24	1000	8	288	680	1	31	1000	11
275	543	449	2	6	1000	19	470	516	1	13	1000	10
281	256	707	10	27	1000	15	230	716	8	46	1000	20
283	421	571	4	4	1000	10	392	591	3	14	1000	11

Tabelle 1: „Sichere“ Mikrokern-Patientenwerte
 (*Anzahl der 4-kernigen wegen fehlerhaften Zählers unsicher)

Patient	Präparat 3						Mittelwerte					
	1- kernige	2- kernige	3- kernige	4- kernige	Summe	Mikrokerne/ 1000 zweik. Lymph.	1- kernige	2- kernige	3- kernige	4- kernige	Summe	Mikrokerne/ 1000 zweik. Lymph.
*126	384	596	3	17	1000	3	428,7	552,7	4,0	14,7	1000	5,0
*127	298	649	8	45	1000	8	306,3	640,0	7,3	46,3	1000	10,0
*128	345	625	5	25	1000	8	340,3	625,7	5,7	28,3	1000	7,0
129	275	701	1	23	1000	14	292,0	686,7	1,7	19,7	1000	12,0
*130	156	779	3	62	1000	10	158,7	781,0	3,3	57,0	1000	11,7
136	278	685	2	35	1000	9	332,0	633,7	1,7	32,7	1000	6,3
137	412	575	2	11	1000	7	444,0	537,3	2,7	16,0	1000	8,0
140	371	593	5	31	1000	12	344,3	626,3	3,3	26,0	1000	11,7
145	298	665	3	34	1000	10	329,3	635,7	3,3	31,7	1000	9,0
148	195	791	2	12	1000	10	203,0	780,0	3,0	14,0	1000	10,0
149	617	380	1	2	1000	14	595,0	401,7	1,0	2,3	1000	13,7
150	332	634	1	33	1000	14	300,0	665,0	1,7	33,3	1000	13,7
152	228	742	3	27	1000	8	276,3	698,0	3,3	22,3	1000	6,0
154	444	549	2	5	1000	5	439,7	550,7	1,7	8,0	1000	6,3
156	368	615	0	17	1000	12	393,7	588,7	0,7	17,0	1000	10,7
157	362	603	4	31	1000	6	364,7	606,3	3,7	25,3	1000	7,3
158	420	565	1	14	1000	5	453,3	531,7	1,0	14,0	1000	6,7
160	318	631	7	44	1000	4	403,3	552,0	5,0	39,7	1000	6,0
163	332	644	8	16	1000	12	362,0	610,3	6,3	21,3	1000	11,0
164	624	369	1	6	1000	13	624,0	365,0	1,7	9,3	1000	14,7
171	501	465	1	33	1000	20	511,3	454,3	2,0	32,3	1000	16,3
182	298	675	7	20	1000	11	321,7	654,0	7,3	17,0	1000	11,7
186	398	563	3	36	1000	9	407,7	563,0	2,3	27,0	1000	8,0
187	425	553	5	17	1000	11	418,7	560,3	4,0	17,0	1000	12,7
192	394	586	9	11	1000	10	413,0	574,0	4,0	9,0	1000	13,7
193	353	626	4	17	1000	9	349,7	628,0	4,3	18,0	1000	11,7
194	398	585	2	15	1000	4	359,7	621,0	3,7	15,7	1000	11,7
195	458	534	2	6	1000	16	494,0	499,0	1,3	5,7	1000	16,0
196	399	592	2	7	1000	13	420,7	569,0	1,7	8,7	1000	14,0
198	419	548	4	29	1000	14	439,0	534,7	4,7	21,7	1000	10,7
206	327	649	2	22	1000	14	373,0	607,7	1,0	18,3	1000	12,0
208	314	650	1	35	1000	22	310,3	658,3	3,7	27,7	1000	20,3
209	367	586	2	45	1000	16	353,0	601,7	2,0	43,3	1000	17,7
210	438	554	1	7	1000	15	443,3	548,0	0,7	8,0	1000	13,7
211	400	571	3	26	1000	9	421,0	547,0	4,3	27,7	1000	7,7
212	317	661	6	16	1000	12	364,7	620,3	4,3	10,7	1000	13,3
213	314	667	6	13	1000	6	344,3	632,0	5,0	18,7	1000	7,3
214	365	601	5	29	1000	13	425,7	547,0	5,3	22,0	1000	12,7
215	363	618	3	16	1000	15	387,0	597,0	1,7	14,3	1000	11,3
221	227	725	14	34	1000	13	278,3	684,7	9,0	28,0	1000	12,3
227	509	476	3	12	1000	17	511,3	474,7	2,3	11,7	1000	20,3
231	438	551	1	10	1000	14	468,7	520,0	1,0	10,3	1000	14,7
233	280	675	2	43	1000	16	267,7	669,0	7,7	55,7	1000	13,3
238	305	660	7	28	1000	14	340,0	628,7	6,3	25,0	1000	12,0
241	578	418	1	3	1000	23	584,0	410,3	1,0	4,7	1000	24,7
242	275	709	1	15	1000	13	251,7	735,3	1,3	11,7	1000	17,3
245	606	394	0	0	1000	17	608,7	389,3	0,0	2,0	1000	21,3
250	423	571	0	6	1000	13	440,0	551,7	0,7	7,7	1000	13,7
251	237	732	4	27	1000	16	252,3	710,0	4,0	33,7	1000	17,0
252	282	677	11	30	1000	19	271,3	683,0	8,7	37,0	1000	21,0
255	245	738	0	17	1000	19	241,0	736,7	0,7	21,7	1000	18,7
257	409	590	0	1	1000	6	429,3	568,3	0,0	2,3	1000	6,0
258	454	533	3	10	1000	17	494,3	494,7	3,7	7,3	1000	15,7
259	271	696	10	23	1000	15	254,7	706,3	11,0	28,0	1000	12,7
260	129	814	9	48	1000	4	157,7	780,3	10,0	52,0	1000	6,3
264	267	685	17	31	1000	10	286,3	670,3	10,3	33,0	1000	10,0
265	247	712	6	35	1000	5	248,3	703,0	5,0	43,7	1000	6,7
267	390	585	11	14	1000	21	385,7	593,7	6,3	14,3	1000	17,0
268	344	623	6	27	1000	14	346,7	620,0	4,7	28,7	1000	13,7
269	441	551	1	7	1000	14	412,0	572,3	4,0	11,7	1000	13,3
270	345	645	3	7	1000	14	347,7	637,7	4,0	10,7	1000	12,0
271	483	510	1	6	1000	13	498,3	491,7	2,7	7,3	1000	11,7
272	311	649	5	35	1000	14	323,3	643,7	3,0	30,0	1000	11,0
275	416	564	3	17	1000	14	476,3	509,7	2,0	12,0	1000	14,3
281	265	692	5	38	1000	11	250,3	705,0	7,7	37,0	1000	15,3
283	372	616	3	9	1000	8	395,0	592,7	3,3	9,0	1000	9,7

Fortsetzung Tabelle 1

Patient	Präparat 1					Präparat 2					Präparat 3					Mittelwerte									
	1- kernige	2- kernige	3- kernige	4- kernige	Summe 1000 zweik. Lymph.	1- kernige	2- kernige	3- kernige	4- kernige	Summe 1000 zweik. Lymph.	1- kernige	2- kernige	3- kernige	4- kernige	Summe 1000 zweik. Lymph.	1- kernige	2- kernige	3- kernige	4- kernige	Summe 1000 zweik. Lymph.					
123	651	342	0	7	1000	16																			
139	547	430	2	21	1000	18																			
147	464	511	1	24	1000	12	439	307	4	30	1000	6			461,5	509,0	2,5	27,0	1000	9,0					
174	521	455	0	24	1000	11	499	478	2	21	1000	7	548	438	1	13	1000	1,0	19,3	1000	10,0				
175	704	292	0	4	1000	17																			
180	453	492	2	53	1000	6	340	387	2	71	1000	16	355	579	2	64	1000	10	382,7	552,7	2,0	62,7	1000	10,7	
183	465	527	1	7	1000	3	423	566	1	10	1000	9	496	497	0	7	1000	9	461,3	530,0	0,7	8,0	1000	7,0	
184	642	334	0	4	1000	10	636	360	1	3	1000	10	648	330	0	2	1000	10	642,0	344,7	0,3	3,0	1000	10,0	
185	368	601	2	29	1000	7	481	496	1	22	1000	12	419	558	1	22	1000	8	422,7	551,7	1,3	24,3	1000	9,0	
197	361	606	4	29	1000	13	369	615	2	14	1000	13	410	566	3	21	1000	6	380,0	595,7	3,0	21,3	1000	10,7	
207	344	649	0	7	1000	8																			
220	521	464	0	15	1000	9	333	649	0	18	1000	5	402	578	1	19	1000	9	418,7	563,7	0,3	17,3	1000	7,7	
228	577	418	0	5	1000	12	568	428	0	4	1000	8	568	430	0	2	1000	12	571,0	425,3	0,0	3,7	1000	10,7	
230	876	122	1	1	1000	28	823	176	0	1	1000	27							849,5	149,0	0,5	1,0	1000	27,5	
232	562	423	0	15	1000	20	536	454	1	9	1000	15	594	399	1	6	1000	19	564,0	425,3	0,7	10,0	1000	18,0	
240	438	550	2	10	1000	12	428	561	2	9	1000	8	423	560	0	17	1000	11	429,7	557,0	1,3	12,0	1000	10,3	
244	755	241	0	4	1000	43	701	292	2	5	1000	27	567	428	0	5	1000	35	674,3	320,3	0,7	4,7	1000	35,0	
249	501	491	1	7	1000	38	461	523	0	16	1000	35	506	480	2	12	1000	30	489,3	498,0	1,0	11,7	1000	34,3	
253	409	561	6	24	1000	41	405	562	3	30	1000	48	380	595	3	22	1000	44	398,0	572,7	4,0	25,3	1000	42,7	
266	262	713	3	22	1000	6	302	666	4	28	1000	7	198	765	9	28	1000	11	254,0	714,7	5,3	26,0	1000	8,0	
273	497	494	0	9	1000	18	509	485	0	6	1000	21	549	446	1	4	1000	29	518,3	475,0	0,3	6,3	1000	22,7	
274	412	575	2	11	1000	12	412	577	2	9	1000	8	351	634	1	14	1000	11	391,7	595,3	1,7	11,3	1000	10,3	
276	296	664	6	34	1000	12	326	653	3	18	1000	8	246	718	1	35	1000	15	289,3	678,3	3,3	29,0	1000	11,7	
280	310	676	3	11	1000	1	312	677	1	10	1000	7	323	673	0	4	1000	2	315,0	675,3	1,3	8,3	1000	3,3	
282	308	677	3	12	1000	10	325	663	2	10	1000	8	372	617	1	10	1000	11	335,0	652,3	2,0	10,7	1000	9,7	

Tabelle 2: „Fragliche“ Mikrokern-Patientenwerte

JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT
**KLINIK UND POLIKLINIK FÜR
 HALS-, NASEN- UND OHRENKRANKE**
 DIREKTOR: Univ. PROF. DR. MED. J. HELMS



Fragebogen

Allergologie und Umweltmedizin

Abteilung für Allergologie

Josef-Schneider-Str. 11
 D-97080 Würzburg
 Tel.: +49-(0)931/201-2204
 Fax: +49-(0)931/201-2321

Bitte beantworten Sie die Fragen möglichst genau und vollständig.

Ihre Angaben unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht; die datenschutzrechtlichen Bestimmungen werden streng eingehalten.

Nr.:

Personalangaben:	Ausgefüllt am:
Name:	Vorname:
Geb.-Datum:	Geschlecht:
Schule:	Schulabschluß:
Bei Kindern: Berufsabschluß von Vater und / oder Mutter:	
Jetzige Tätigkeit:	
1 Leitanamnese	
1.1 Aufgrund welcher Beschwerden ist Ihr Kind in der Klinik? Geben Sie bitte mit eigenen Worten eine kurze Beschreibung der jetzigen Beschwerden	
.....	
.....	
.....	
.....	
Bestehen oder bestanden folgende Krankheitserscheinungen:	
1.1.1 Milchschorf, häufige Hautentzündungen im Windelbereich, Ekzem	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
1.1.2 Nesselsucht, Qaddeln und Rötungen der Haut, Juckreiz	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
1.1.3 Schwellung der Augenlider, der Augenpartie, des Mundbereichs	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
1.1.4 Häufiger Husten als Säugling/Kleinkind, Bronchitis, Krupphusten	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
1.1.5 Pfeifen und Röcheln in den Bronchien, Atemnot, Asthma	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
1.1.6 Häufiger Schnupfen, verstopfte Nase, Heuschnupfen	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
1.1.7 Niesanfälle (mehr als 3 mal hintereinander)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
1.1.8 Stockschnupfen (verstopfte Nase)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
1.1.9 Polypen im Nasenrachenraum	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
1.1.10 Vergrößerte Mandeln	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
1.1.11 Mandelentzündungen / mehr als 2 mal pro Jahr	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
1.1.12 Mehr als 6 mal fieberhafte Erkältungskrankheiten pro Jahr	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
1.1.13 Magen-, Darmbeschwerden, Durchfälle mehr als 6 mal pro Jahr	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
1.1.14 Besteht oder bestanden Wurmerkrankungen	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

1.2 Wann sind die Beschwerden am ausgeprägtesten? (mehrere Antworten möglich)

- | | | |
|-------------------------------------|---|--|
| 1 <input type="checkbox"/> Frühjahr | 5 <input type="checkbox"/> morgens | 9 <input type="checkbox"/> bei feuchtem Wetter |
| 2 <input type="checkbox"/> Sommer | 6 <input type="checkbox"/> abends | 10 <input type="checkbox"/> im Freien |
| 3 <input type="checkbox"/> Herbst | 7 <input type="checkbox"/> beim Einschlafen | 11 <input type="checkbox"/> am Wochenende |
| 4 <input type="checkbox"/> Winter | 8 <input type="checkbox"/> nachts | 12 <input type="checkbox"/> werktags |

13 in geschlossenen Räumen? Wenn ja: in welchen?.....14 bei bestimmten Tätigkeiten? Wenn ja: bei welchen?.....**1.3 Wie verlaufen die Beschwerden?**

- | | |
|---|---|
| 1 <input type="checkbox"/> bestehen dauernd | 4 <input type="checkbox"/> haben sich verschlechtert seit: |
| 2 <input type="checkbox"/> verlaufen schubweise | 3 <input type="checkbox"/> an bestimmte Tätigkeiten gebunden: |
| 5 <input type="checkbox"/> haben sich gebessert seit: | |

1.4 Besteht zeitweilige oder völlige Beschwerdefreiheit? ja nein1 in bestimmten Zimmern:2 in bestimmten Gebäuden:3 an der See4 im Hochgebirge5 an feuchten Tagen6 bei Regen7 bei längerer Trockenheit**1.5 Bestehen regelmäßige Tierkontakte?** ja nein

Wenn ja, welche:

1.6 Treten bei oder nach Tierkontakten deutliche Beschwerden auf? ja nein**1.7 Bestehen Unverträglichkeiten gegen bestimmte Nahrungsmittel?** ja nein

Wenn ja, welche:

1.8 Gab es vermehrt Schwellungen / Rötungen / Jucken bei Insektenstichen? ja nein**2 Anamnese****2.1 Welche der folgenden Erkrankungen sind bei Ihrem Kind ärztlich festgestellt worden?****2.1.1 Allergien** ja nein

2.1.1.1. Wenn ja, welche:

2.1.2 Hals-, Nasen- und Ohrenerkrankungen oder Operationen ja nein1 Paukenerguß6 Mandelentzündung2 Ohrenentzündung7 Operation: Adenotomie (Polypentfernung)3 Schwerhörigkeit8 Operation: Tonsillektomie (Mandelentfernung)4 Ohrgeräusch/ Tinnitus9 Operation: Paukendrainage5 Nasennebenhöhlenentzündung10 andere**2.1.3 Lungen- und Bronchialerkrankungen** ja nein1 chronische Bronchitis2 Asthma9 andere**2.1.4 Hautkrankheiten** ja nein1 Neurodermitis2 Nesselsucht (Urticaria)9 andere**2.1.5 Hatte Ihr Kind Unfälle, sonstige schwere Erkrankungen oder Operationen?** ja nein

2.1.5.1 Wenn ja, geben Sie bitte Art des Unfalls der Erkrankung bzw. der Operation und den

Zeitpunkt an:

.....

4.11 Wie wird Ihre Wohnung beheizt?1 Fernheizung 2 Zentralheizung 3 Etagen-/Einzelraumheizung**4.11.1 Bei Etagen- oder Einzelraumheizung:****4.11.1.1 Womit heizen Sie (mehrere Kreuze möglich)?**1 Koks/Kohle/Briketts/Holz 3 Öl 9 Sonstiges :.....2 Strom 4 Gas4.11.1.2 Betreiben Sie in Ihrer Wohnung einen offenen Kamin/ Kaminofen? ja nein**4.12 Angaben zum Raumklima**4.12.1 Kinderzimmer 1 eher warm 2 eher kalt 3 indifferent
1 im Winter gantztägig geheizt4.12.2 Schimmelbildung, Stockflecken ja nein

Wenn ja:, wo:.....

4.13 Hat Ihr Kind Kontakt mit Tieren (auch außerhalb des Haushalts)? ja nein

wenn ja, mit welchen:

4.14 Haben Sie Grün-/Blühpflanzen in dem Kinderzimmer? ja nein

4.14.1 Wenn ja:, wie viele/welche:.....

4.15 Bitte beschreiben Sie die Ausstattung Ihrer Räume**4.15.1 Wohnzimmer**1 Fußboden: 1 Holz 2 Linoleum 3 Fliesen 4 Teppichboden2 Sonstige Einrichtungen: 1 Holz massiv 2 Holzimitat(Spanplatten, Kunststoff)**4.15.2 Kinderzimmer**1 Fußboden: 1 Holz 2 Linoleum 3 Fliesen 4 Teppichboden2 Sonstige Einrichtungen: 1 Holz massiv 2 Holzimitat(Spanplatten, Kunststoff)3 Matratze: 1 Federkern 2 Latex 3 Roßhaar 4 Schaumstoff4 Bettdecke/Kopfkissen: 1 Federn 2 Kunststoff 3 Seide 4 Wolle**5 Freizeit**5.1 Welchen Freizeitaktivitäten/Hobbies geht/ging Ihr Kind nach (auch Musikgenuß, Gartenarbeit)?
.....

5.2 Wie lange ist Ihr Kind in etwa - auch als Fußgänger oder Radfahrer - im Straßenverkehr Autoabgasen ausgesetzt?

 Weniger als 1 Stunde täglich Mehr als 1 Stunde täglich5.3 Besitzen Sie ein Auto? ja nein Falls ja, welcher Typ? Benziner Diesel**6 Rauchverhalten der Eltern und weiterer im Haushalt lebender Personen**

6.1 Wer raucht in Ihrem Haushalt?

6.1.1 Vater ja nein

6.1.1.1 Wenn ja: seit wieviel Jahren rauchen Sie? Jahre

Was und durchschnittlich wieviel rauchen Sie?

1 Zigaretten:Stück/ täglich 2 Zigarren: Stück/ täglich 3 Pfeifen:.....Stück täglich

6.1.1.2 Wenn nein:

1 wie lange sind Sie Nichtraucher/-in 1 schon immer 2 Raucher/-in vonbis.....

2 was haben Sie damals geraucht?

3 wieviel haben Sie geraucht? Stück täglich

6.1.2 Mutter ja nein

6.1.2.1 Wenn ja: seit wieviel Jahren rauchen Sie? Jahre

Was und durchschnittlich wieviel rauchen Sie?

1 Zigaretten:Stück/ täglich 2 Zigarren: Stück/ täglich 3 Pfeifen:.....Stück täglich

- Fragebogen Allergologie und Umweltmedizin Seite 5

6.1.2.2 Wenn nein:
 1 wie lange sind Sie Nichtraucher/-in schon immer Raucher/-in vonbis.....
 2 was haben Sie damals geraucht?
 3 wieviel haben Sie geraucht?Stück täglich

6.1.3 Sonstige Personen (Großeltern, Geschwister, Freunde, etc.) ja nein
6.1.3.1 Wenn ja:
 Was und durchschnittlich wieviel rauchen diese Personen in Ihrem Haushalt?
 1 Zigaretten:Stück/ täglich Zigarren: Stück/ täglich Pfeifen:.....Stück täglich

6.2 Wie viele Zigaretten werden insgesamt durchschnittlich pro Tag bei Ihnen zu Hause geraucht?..... Stück

6.3 Wird in Ihrem Auto geraucht?..... ja nein

7 Ernährung

7.1 Trinkt Ihr Kind Milch? ja nein

7.2 Wieviel trinkt es im Durchschnitt täglich davon?
 1 keine wenig (bis 0,5 l) viel (ab 0,5 l)

7.3 Wieviel Mineralwasser trinkt Ihr Kind im Durchschnitt täglich?
 1 keine wenig (bis 0,5 l) viel (ab 0,5 l)

7.4 Wieviel Fruchtsaft trinkt Ihr Kind im Durchschnitt täglich?
 1 keine wenig (bis 0,5 l) viel (ab 0,5 l)

7.5 Wieviel Eier (auch in zubereiteten Speisen; Rühreier usw.) ißt es im Durchschnitt?
 1 keine wenig (1-3 Eier/Monat) viel (mehr als 3 Eier/Woche)

7.6 Wie oft in der Woche ißt Ihr Kind Salat und Gemüse?
 1 nie 1-3 mal 5 (fast) täglich

7.7 Ernähren Sie sich vegetarisch, d.h. ohne Fleisch, Wurst, Fisch? ja nein

7.8 Nimmt Ihr Kind Fleisch, Wurst zu sich? wenig (1-2 mal pro Woche) viel (täglich)

7.9 Nimmt Ihr Kind Fisch zu sich? wenig (1-2 mal pro Woche) viel (täglich)

7.10 Nimmt Ihr Kind Geflügel zu sich? wenig (1-2 mal pro Woche) viel (täglich)

7.11 Nimmt Ihr Kind Käse zu sich? wenig (1-2 mal pro Woche) viel (täglich)

7.12 Ißt Ihr Kind viel gegrillte/s Wurst/ Fleisch (mehr als 1x pro Woche)? ja nein

7.13 Ißt Ihr Kind viel geräucherte Wurst/ Fleisch, Fisch(mehr als 1x pro Woche)? ja nein

7.14 Welche der folgenden Nahrungsmittel nimmt Ihr Kind zu sich?

7.14.1 Süßwasserfische
 1 gar nicht etwa einmal die Woche einmal im Monat oder seltener

7.14.2 Meeresfische
 1 gar nicht etwa einmal die Woche einmal im Monat oder seltener

7.14.3 Pilze
 1 gar nicht etwa einmal die Woche einmal im Monat oder seltener

© G. Baier, Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke der Universität Würzburg

Abbildung 1: Fragebogen

Nichtraucher			Nicht-zu-Hause-Raucher + Ex-Raucher			Raucher							
Patient	Alter	Geschlecht	Mikrokerne / 1000 zwei- kernige Lymphozyten	Patient	Alter	Geschlecht	Mikrokerne / 1000 zwei- kernige Lymphozyten	Raucher	Alter	Geschlecht	Mikrokerne / 1000 zwei- kernige Lymphozyten	Raucher	
126	10,5	m	5,0	154	4,0	m	6,3	V	152	2,5	m	6,0	V+M
160	5,5	m	6,0	260	5,0	m	6,3	V+M	158	7,0	w	6,7	V+M+sonstige
257	2,0	m	6,0	264	11,5	m	10,0	V+M	265	5,0	w	6,7	V+M
136	13,5	m	6,3	182	3,25	w	11,7	V+M	211	12,5	w	7,7	M
128	9,0	m	7,0	271	12,0	w	11,7	M	137	10,0	w	8,0	V+M
157	2,25	w	7,3	129	2,25	m	12,0	V	186	7,0	m	8,0	M+sonstige
213	3,75	m	7,3	206	9,0	w	12,0	V	145	8,5	w	9,0	V+M
127	13,5	m	10,0	187	5,5	m	12,7	V+M	283	8,0	m	9,7	V
148	5,5	m	10,0	214	11,5	m	12,7	V+M+sonstige	215	4,5	w	11,3	M
156	2,25	m	10,7	269	10,0	m	13,3	V+M	140	6,5	w	11,7	V+sonstige
198	9,5	w	10,7	149	14,5	m	13,7	M+sonstige	193	3,75	m	11,7	V+M+sonstige
163	4,25	m	11,0	210	3,25	w	13,7	V+M+sonstige	194	3,5	m	11,7	V
272	14,0	m	11,0	250	3,0	m	13,7	V	259	6,5	w	12,7	M
130	9,5	m	11,7	164	4,0	m	14,7	V+M	258	6,0	m	15,7	V+M+sonstige
238	5,0	m	12,0	231	7,5	m	14,7	M	195	6,0	m	16,0	V
270	16,0	w	12,0	251	2,75	m	17,0	M	208	1,25	w	20,3	M+sonstige
221	15,0	m	12,3	242	5,0	m	17,3	V	252	4,25	w	21,0	V+M
212	5,0	w	13,3	209	1,5	m	17,7	V	245	6,0	m	21,3	V
233	8,0	m	13,3	241	6,5	w	24,7	M					
150	13,5	m	13,7										
192	6,0	m	13,7										
268	4,5	w	13,7										
196	2,25	m	14,0										
275	12,5	m	14,3										
281	1,5	m	15,3										
171	15,5	m	16,3										
267	2,5	m	17,0										
255	14,5	m	18,7										
227	3,25	w	20,3										

Tabelle 3: Mikrokernraten in Abhängigkeit von den Rauchgewohnheiten der Eltern

Vater (+sonstige)				Mutter (+sonstige)				Vater+Mutter (+sonstige)			
Patient	Alter	Geschlecht	Zigaretten- Menge (pro Tag)	Patient	Alter	Geschlecht	Zigaretten- Menge (pro Tag)	Patient	Alter	Geschlecht	Zigaretten- Menge (pro Tag)
			1000 zweikernige Lymphozyten				1000 zweikernige Lymphozyten				1000 zweikernige Lymphozyten
283	8,0	m	9,7	?	211	12,5	7,7	152	2,5	m	6,0
140	6,5	w	11,7	5 bis 10 = 7,5	186	7,0	8,0	198	7,0	w	6,7
194	3,5	m	11,7	20 bis 40 = 30	215	4,5	11,3	265	5,0	w	6,7
195	6,0	m	16,0	20 bis 40 = 30	259	6,5	12,7	137	10,0	w	8,0
245	6,0	m	21,3	10	208	1,25	20,3	145	8,5	w	9,0
								193	3,75	m	11,7
								288	6,0	m	15,7
								252	4,25	w	21,0

Tabelle 4: Mikrokernraten der Raucher-Gruppe in Abhängigkeit vom rauchenden Elternteil

Beispiel 1:

- < 5 Jahre 1,5 Monate = 5,0
- > und = 5 Jahre 1,5 Monate = 5,25
- < 5 Jahre 4,5 Monate = 5,25
- > und = 5 Jahre 4,5 Monate = 5,5
- < 5 Jahre 7,5 Monate = 5,5
- > und = 5 Jahre 7,5 Monate = 5,75
- < 5 Jahre 10,5 Monate = 5,75
- > und = 5 Jahre 10,5 Monate = 6

Beispiel 2:

- < 7 Jahre 3 Monate = 7
- > und = 7 Jahre 3 Monate = 7,5
- < 7 Jahre 9 Monate = 7,5
- > und = 7 Jahre 9 Monate = 8

Abbildung 2: Beispiele für die Einteilung der Kinder in Altersklassen

Patient	Bild 1	Bild 2	Bild 3	Bild 4	Bild 5	Bild 6	Bild 7	Bild 8	Bild 9	Bild 10	Bild 11	Bild 12	Bild 13	Bild 14	Bild 15	Bild 16	Bild 17	Bild 18	Bild 19	Bild 20
129	sichtbare Chromosomen					46				45	42	44		46	46	44	44			
	auswertbare Chromosomen SCEs					22				13	20	12		17	30	10	27			
130	sichtbare Chromosomen	46		43	45	46	46	46	43	46	44	46	46	43	49	46	46	43	45	45
	auswertbare Chromosomen SCEs	17		24	12	18			36	35	16	42	39	13	40	42	38	15	20	12
131	sichtbare Chromosomen	0		4	0	2			3	5	1	7	4	1	4	3	5	1	2	0
	auswertbare Chromosomen SCEs	46				41	46	46	40	45	42	43	45	46	46	42	44	47	46	46
132	sichtbare Chromosomen	22				28	25	20	22	20	28	27	24	15	29	26	18	25	15	31
	auswertbare Chromosomen SCEs	2				3	10	5	6	1	3	3	2	3	2	6	3	5	2	12
133	sichtbare Chromosomen	46		45	44	45	46	46	46	46	46	46	46	46	46	45	46	43	46	
	auswertbare Chromosomen SCEs	37		25	25	25	26	36	37	38		34	36	37	36	43	33	28		
133	sichtbare Chromosomen	2		1	0	2	2	4		13	4	8	8	8	6	4	11	3	12	
	auswertbare Chromosomen SCEs	45	46	46	46	46	46	46	44	46	46	46	46	46	41	45	46	44	43	45
136	sichtbare Chromosomen	31	36	22	34	18	35	40	23	19	25	15	25	27	34	25	30	15	31	31
	auswertbare Chromosomen SCEs	11	4	5	5	8	6	12	5	2	6	2	6	6	4	13	5	6	2	10
140	sichtbare Chromosomen	45	46	46	46	46	46	46	45	45	46	46	46	46	45	46	46	45	45	46
	auswertbare Chromosomen SCEs	36	35		38	33	41	27	38	26	40	27	33	34	33	36	33	40	42	37
140	sichtbare Chromosomen	11	12		3	4	12	3	4	5	7	4	1	5	4	2	7	2	6	2
	auswertbare Chromosomen SCEs	46		46	47	46	46	46	46	46	46	46	46	46	46	46	44	46	45	46
145	sichtbare Chromosomen	35		31	27	28	43	25	30	36	42	32	39	41	33	37	26	32	39	42
	auswertbare Chromosomen SCEs	6		6	3	5	5	2	4	4	14	3	8	1	3	1	6	5	5	4
146	sichtbare Chromosomen	44	46	46	46	46	47	46	46	46	46	46	46	45	46	46	46	46	46	46
	auswertbare Chromosomen SCEs	30	23	23	23	23	37	31	29	36	23	29	35	39	28	24	38	40	25	
146	sichtbare Chromosomen	2		7	2	4		5	4	3	9	6	5	6	4	3	3	10	6	
	auswertbare Chromosomen SCEs	46	46	46	46	46	46	46	46	46	46	46	46	45	46	46	46	46	44	44
147	sichtbare Chromosomen	22	29	25					35		26			29	36	23	41	33	34	31
	auswertbare Chromosomen SCEs	4							6		5			4	4	6	2	1	2	5
154	sichtbare Chromosomen	46	46	45	46	46	47		46	45	46	45	46	45	46	46	45	46	46	46
	auswertbare Chromosomen SCEs	28	30	23	35	12	36	34	36	32	34	22	25	28	41	35	29	34	32	42
155	sichtbare Chromosomen	3	2	2	2		6		2	1	7	2	6	6	3	4	5	7	8	5
	auswertbare Chromosomen SCEs						46	46	45	45	44	46	45	46	45	43	45	46	45	44
160	sichtbare Chromosomen					34	36	25	30	29	30	31	41	37	24	37	34	39	16	20
	auswertbare Chromosomen SCEs	46	33	45	46	46	46	46	46	46	2	6	5	4	4	2	3	7	3	2
163	sichtbare Chromosomen	29	25	28	27	38			36					33	27	28	32	40	29	20
	auswertbare Chromosomen SCEs	1	3	5	2	6			6		0			0	6	3	6	2	0	1
210	sichtbare Chromosomen	46	46	46	46	46	45	46	46	46	46	45	46	46	45	44	46	46	46	46
	auswertbare Chromosomen SCEs	44	38	39	37	34	35	30	35	39	37	32	37	37	29	35	28	28	35	43
211	sichtbare Chromosomen	6	3	9	8	19	5	7	21	16	8	3	4	13	4	5	7	3	17	10
	auswertbare Chromosomen SCEs	46	46	46	46	46	46	46	46	46	46	46	46	46	47	46	46	46	45	46
211	sichtbare Chromosomen	28	34	25	23	38	40	36	23	36	33	28	37	27	30	20	36	38	34	28
	auswertbare Chromosomen SCEs	8	4	2	5	6	4	4	7	5	4	6	3	7	4	4	5	3	6	7
211	sichtbare Chromosomen	45	46	46	46	46	45	45	45	45	46	46	46	45	47	45	29	46	45	42
	auswertbare Chromosomen SCEs	34	23	13	15	26	29	34	35	29	21	36	9	26	34	24	36	29	29	38
211	sichtbare Chromosomen	4	1	2	2	0	7	4	3	1	3	6	0	3	5	1	7	4	3	3
	auswertbare Chromosomen SCEs	46	46	46	46	46	46	46	46	46	46	46	46	46	44	46	46	46	47	46
211	sichtbare Chromosomen	31		40			34	34	34	20	38	38	20	36	39	36	33	31	35	27
	auswertbare Chromosomen SCEs	3		12			2	3	3	5	11	6	2	6	6	14	1	5	10	1
241	sichtbare Chromosomen	45	45	44	45	42	44	43	46	46	46	46	45	45	43	45	47	46	46	46
	auswertbare Chromosomen SCEs	33	33	12	17	30	33	15	14	13	10	15	31	21	22	12	33	24	21	17
242	sichtbare Chromosomen	1	0	1	2	4	1	2	2	3	5	6	2	7	1	2	4	2	1	1
	auswertbare Chromosomen SCEs	46					45	46	46	46	46	46	44	44						
242	sichtbare Chromosomen	13					13	16	12	22	16			15						
	auswertbare Chromosomen SCEs	4					0	0	0	0	2			3						

Tabelle 6: SCE-Patientenwerte

Bild 21	Bild 22	Bild 23	Bild 24	Bild 25	Bild 26	Bild 27	Bild 28	Bild 29	Bild 30	Bild 31	Bild 32	Bild 33	Bild 34	Bild 35	Bild 36	Bild 37	Bild 38	Bild 39	Bild 40	Bild 41	Bild 42
47	42	46					43	46		45	46	45	46	44							46
18	12	32					25	13		16	39	28	27	20							22
7	2	4					1	1		0	1	0	6	3							1
39			46	45	45	46	29	39	42	44	46	44	39	40	34	41		41		46	43
7			4	5	10	5	2	2	32	22	18	22	32	19	24	23		22		36	34
46	46	46	47		45	48	46	46	46	46	45	46	45	43	46	46		47		46	46
29	21	32	39		36	35	37	28	26	15	38	34	16	37	27	40	36	39		41	37
2	2	17	4		9	17	2	3	6	2	10	5	2	5	0	4	11	10		9	9
45	43	45	46		46	46	38		46	46	45	45	45	46	46	46				46	46
29	36	24	38		31	27	32		34	25	33	25	28	29	28	29				23	39
4	5	3	4		6	2	4		4	0	4	7	7		3	7				15	1
46	46	45			42	44				44	43	46	43								
43	34	29			24	28				18	18	21	20								
7	6	7			2	10				1	4	3	2								
45	47	46	46		46	45	46	46	46	47			46		46	45	45			46	44
31	23	30	34		35	39	36	35	40	40			46		25	33	28	37		31	37
5	2	3	1		5	3	15	3	3	7	7	1	1		2	5	2	1		6	4
46	46	44	45		46	45	46	46	46	44	46										
24	27	41	33		36	34	41	41	36	41	35										
2	5	2	7		4	4	4	7	3	2	5										
46	46	45	46		46	46	47	46	47	46	46	46	46	45	46	46					
36	38	38	41		25	29	21	29	27	28	35	32	35	26	32	32					
12	4	3	2		1	2	3	3	6	8	6	6	3	9	3	0	1				
46	46	46	46		46	46	46	46	46	46	46	46	46	46	46	46		46		46	46
37	41	37	36		33	31	35	38	28	32	29	28	27	31	31	42	31	29		41	34
6	4	6	7		5	9	4	7	1	4	4	4	4	4	7	6	10	3		4	6
46	46	46	46		46	46	46	46	46	46	45	46	46	46	46	45	45	44		45	45
37	34	37	32		36	44	19	21	27	33	28	37	33	37	38	33	41	29		38	36
4	6	5	0		9	4	4	4	4	5	8	13	7	5	6	6	0	3		3	
43	46	44	45		43		46	46	46	46	44	47	45	46	46	45		46		46	46
36	26	35	31		37		26	22	21	29	21	29	26	32	34	21		34		24	23
2	3	3	3		5	7	2	4	2	4	0	3	5	5	3	3		4		2	2
46	46	46	47		46	47	46	46	46	46	45	44	46	44	46	46		46		46	46
25	38	25	22		36	36	32	35	19	36	34	27	38	37	37	36	34	32		38	25
1	7	1	0		5	2	8	3	11	5	9	2	5	7	5	7	6	6		3	4
46	46	46	46		46	46	43	46	46	46	46	46	46	46	46	45	44	46		46	46
37	38	35	43		29	26	37	38	42	38	36	27	40	38	30	32	28	28		28	40
3	4	6	5		3	4	6	6	3	6	7	6	4	9	8	7	2	3		6	5
45	46	46	46		46	48	46	46	46	46	46	45	46	45	45	46	47	46		46	41
27	32	37	37		35	27	20	29	24	26	30	27	38	29	25	24	31	32		31	36
7	5	7	7		13	12	3	0	12	7	9	7	5	0	0	8	14	9		6	3
45	45	47	46		44	47	47	44	46	45	46	46	44	45	47	46	47	46		47	45
28	20	37	29		27	28	31	24	39	30	26	32	40	33	23	38	29	37		38	41
4	2	2	2		1	4	4	1	7	3	3	4	8	9	5	1	7	6		5	4
46	46	46	46		46	43	46	45	46	46	46	46	46	46	46	46	46	46		47	45
27	37	37	38		26		17	33		32		28	32	39	35	31	40	41		45	31
3	4	8	7		8	7	1	1	1	3	4	9	4	2	5	6	4	6		4	5
46	46	45	44		44	43	46	46	46	45	45	46	46	45	46	46	44	46		46	45
30	24	21	17		23	17	22	32	29	28	32	21	30	30	18	26	21	37		17	24
2	1	2	2		4	1	3	0	3	2	7	0	2	2	1	0	1	1		4	29
45							48	46					46		45					46	45
11							16	34					10		37					11	
2							2	6					0		1					2	

Fortsetzung Tabelle 6

Bild 66	Bild 67	Bild 68	Bild 69	Bild 70	Bild 71	Bild 72	Bild 73	Bild 74	Bild 75	Bild 76	Bild 77	Bild 78	Bild 79	Bild 80	Bild 81	Bild 82	Bild 83	Bild 84	Summe	SCE's / 1000 auswertb. Chr.
46	48	46	46	46	43	46													1012	
21	33	42	12	37	17	22													154	152,17
0	5	7	1	3	2	3													1204	
																			139	115,45
																			1391	
																			266	190,51
																			1040	
																			166	158,65
																			787	
																			170	
																			1700	
																			245	144,12
																			1060	
																			137	129,25
																			1050	
																			154	146,67
																			1068	
																			159	148,88
																			1245	
																			170	136,55
																			1014	
																			126	124,26
																			1668	
																			225	136,71
																			1550	
																			309	199,35
																			1471	
																			277	188,31
43	46	48	46	46	45	46	46	48	46	44	46	46	46	46	46	45	46	46	46	
31	39	36	42	39	39	39	34	38	30	33	35	36	34	37	28	38	37	39	2626	
3	5	6	2	8	7	8	3	3	6	12	5	2	3	7	6	5	7	5	351	
46	46	46	45	44	45	46													1996	
29	37	39	30	36	36	41													324	162,32
2	10	16	5	6	5	9													1049	
																			108	102,96
																			250	
																			22	

Fortsetzung Tabelle 6

Nichtraucher				Raucher				
Patient	Alter	Geschlecht	SCEs / 1000 Chromosomen	Patient	Alter	Geschlecht	SCEs / 1000 Chromosomen	Raucher
130	9,5	m	115,45	241	6,5	w	102,96	M
154	4,0	m	124,26	140	6,5	w	129,25	V+sonstige
147	4,5	m	136,55	210	3,25	w	133,66	V+M+sonstige
136	13,5	m	144,12	155	4,25	m	135,71	M+sonstige
132	10,0	m	158,65	145	8,5	w	146,67	V+M
163	4,25	m	188,31	146	9,5	w	148,88	V
131	11,0	w	190,51	129	2,25	m	152,17	V
160	5,5	m	199,35	211	12,5	w	162,32	M

Tabelle 7: SCEs in Abhängigkeit von den Rauchgewohnheiten der Eltern

Patient	Probe A			Probe B			Werte, die nicht einbezogen werden (Einzelproben und Extremwerte)
	4-ABP (pg/g Hb)	Tagesfaktor	Probe/Tagesf.	4-ABP (pg/g Hb)	Tagesfaktor	Probe/Tagesf.	
126	98,84	0,87	114,02	83,79	0,87	96,66	
128	106,48	1,07	99,79	95,42	1,07	89,42	
129	38,52	1,07	36,10	44,67	1,07	41,87	
130	125,36	1,32	94,86	96,29	1,32	72,86	
131	63,88	0,99	64,41	5,74	0,99	5,79	<- 131 B
	38,10	1,42	26,90				
132	38,22	1,32	28,92	49,10	1,32	37,15	
133	523,76	0,87	604,21				<- 133
136	30,37	1,07	28,47	22,66	1,07	21,23	
137	172,02	0,99	173,45	132,71	0,99	133,81	
	135,46	0,96	141,30	92,55	0,96	96,54	
138	106,98	1,32	80,95	94,78	1,32	71,72	
139	95,03	0,77	123,26	157,58	0,77	204,39	<- 139 B
	75,63	0,68	111,52				
140	85,70	0,99	86,41	107,36	0,99	108,26	
141	225,76	0,87	260,44				<- 141
142	48,24	0,99	48,64	46,79	0,99	47,18	
143	37,06	1,32	28,04	50,86	1,32	38,49	
144	54,89	0,77	71,20	99,58	0,77	129,16	
	52,14	0,68	76,89	74,59	0,96	77,81	
145	39,44	1,07	36,97	30,26	1,07	28,36	
146	33,13	0,77	42,97	33,95	0,77	44,03	
147	25,08	0,99	25,29	23,83	0,99	24,03	
148	40,72	0,77	52,81	46,72	0,77	60,59	
149	71,61	0,99	72,20	56,89	0,99	57,36	
150	38,68	0,99	39,00	36,55	0,99	36,85	
151	50,14	0,87	57,84	82,13	0,87	94,75	
	64,87	0,68	95,67	94,70	1,18	80,43	
152	39,33	1,07	36,86	34,25	1,07	32,09	
154	57,01	0,77	73,95	44,16	0,77	57,28	
155	78,87	0,87	90,98	74,14	0,87	85,52	
156	44,78	0,99	45,15	28,75	0,99	28,98	
157	31,28	0,77	40,57	27,74	0,77	35,98	
158	45,88	1,32	34,71	43,75	1,32	33,11	
159	97,75	0,87	112,76	56,59	1,18	48,07	<- 159 (B = Nachmessung von A)
160	81,47	0,78	105,06	108,39	0,70	153,93	
163	44,31	0,76	58,24	36,20	0,76	47,58	
164	42,68	0,76	56,10	39,46	0,76	51,88	
169	51,81	0,76	68,10	53,42	0,76	70,23	
170	42,09	0,96	43,90	37,10	0,96	38,70	
171	105,68	1,42	74,61	91,71	1,42	64,75	
173	81,76	1,42	57,72	101,28	1,42	71,50	
174	95,31	1,42	67,29	139,90	1,42	98,77	
	117,56	0,68	173,36	153,52	0,68	226,39	<- 174 A- und B-Nachmessung
175	66,51	1,42	46,96	74,06	1,42	52,29	
176	18,91	1,42	13,35	19,28	1,42	13,61	
177	25,11	0,96	26,19	16,46	0,96	17,17	
178	27,61	0,96	28,80	35,86	0,96	37,40	
179	37,95	0,96	39,59	45,19	0,96	47,14	
180	61,29	1,05	58,14	55,69	1,05	52,83	
181	97,46	1,05	92,45	88,93	1,05	84,36	
182	17,65	1,05	16,74	23,94	1,05	22,71	
183	23,63	1,05	22,41	17,54	1,05	16,63	
184	21,97	1,05	20,84	18,34	1,05	17,39	
185	29,85	1,05	28,31	25,69	1,05	24,37	
186	70,75	1,05	67,11	94,38	1,05	89,53	
187	83,30	1,05	79,01	100,68	1,05	95,50	
188	70,78	1,32	53,51	55,77	1,32	42,17	
189	68,08	0,72	94,79	67,06	0,72	93,37	
190	150,45	1,32	113,74	135,54	1,32	102,47	
192	114,07	0,72	158,82	110,74	0,72	154,18	
193	92,14	0,72	128,29	77,85	0,72	108,39	
194	49,63	0,97	51,08	69,97	0,72	97,42	
195	50,56	0,72	70,39	36,59	0,97	37,65	
196	75,55	1,32	57,12	66,06	1,32	49,94	
197	76,08	1,10	68,88	109,78	1,10	99,39	
	59,93	0,68	88,38	108,81	1,18	92,41	
198	104,33	1,32	78,88	99,33	1,32	75,10	

Tabelle 8: 4-ABP-Hämoglobin-Addukte mit einberechneten Tagesfaktoren
(bei Patienten mit Messdaten in 2 Zeilen sind die Werte der 2. Zeile
Nachmessungs-Werte)

202	40,31	1,10	36,49	39,17	1,10	35,47	
206	58,24	0,79	73,41	95,27	0,79	120,07	
	65,73	0,78	84,77				
207	59,75	0,79	75,30	48,24	0,79	60,79	
208	52,39	0,79	66,02	59,21	0,78	76,35	
209	77,59	0,72	107,85	54,80	0,72	76,17	
210	78,50	1,05	74,47	104,07	1,05	98,72	
	80,17	0,97	82,25	100,77	0,97	103,71	
211	104,98	1,05	99,58	119,02	1,05	112,90	
212	59,80	0,72	83,12	41,85	0,72	58,17	
213	40,88	0,72	56,82	47,45	0,72	65,96	
214	37,21	0,72	51,72	31,75	0,72	44,13	
215	31,99	0,72	44,47	29,12	0,72	40,48	
219	19,15	0,68	28,24	27,44	0,68	40,47	
220	81,75	0,79	103,03	75,73	0,79	95,44	
221	36,60	0,72	50,87	26,93	0,72	37,43	
222	64,93	0,79	81,83	59,28	0,79	74,71	
225	68,92	0,79	86,86	56,35	0,79	71,02	
226	44,59	0,79	56,20	30,22	0,79	38,09	
227	59,96	0,82	72,99	58,85	0,82	71,63	
228	26,66	0,78	34,38	34,95	0,78	45,08	
229	30,85	0,68	45,49				<- 229
230	21,88	0,70	31,07	27,91	0,70	39,63	
231	31,32	0,82	38,13	37,31	0,82	45,42	
232	18,51	1,18	15,72	17,51	1,18	14,87	
	27,18	0,78	35,06	33,00	0,78	42,56	
233	31,42	0,82	38,25	53,67	0,82	65,33	
238	62,11	0,82	75,61	54,17	0,82	65,94	
239	18,68	1,18	15,86	16,19	1,18	13,75	
	40,51	0,70	57,53	36,78	0,70	52,23	
240	27,47	1,18	23,33	20,14	1,18	17,11	
	44,05	0,70	62,56	31,86	0,70	45,24	
241	39,98	0,82	48,67	43,21	0,82	52,60	
242	66,04	0,82	80,39	67,33	0,82	81,96	
243	34,52	0,68	50,90				<- 243
244	24,33	0,68	35,88	32,78	0,68	48,33	
245	39,32	0,82	47,87	45,68	0,82	55,61	
249	30,73	0,82	37,41	37,47	0,82	45,62	
250	59,97	0,77	78,34	67,76	0,77	88,51	
251	27,45	0,77	35,86	36,12	0,77	47,18	
252	44,94	0,77	58,70	66,23	0,77	86,52	
253	24,51	1,18	20,81	25,12	1,18	21,33	
	29,21	0,70	41,48	29,86	0,70	42,41	
255	45,09	0,77	58,89	40,66	0,77	53,10	
257	33,27	0,77	43,46	29,25	0,77	38,21	
258	61,91	0,97	63,51	45,71	0,97	46,90	
259	45,50	0,97	46,67	51,88	0,97	53,22	
260	64,37	0,97	66,04	70,40	0,97	72,22	
264	25,33	1,18	21,51	28,41	0,97	29,15	
265	42,20	0,97	43,29	30,55	0,97	31,34	
266	18,27	1,18	15,52	20,45	1,18	17,37	
	42,33	0,70	60,11	36,21	0,70	51,43	
267	37,13	0,97	38,09	31,85	0,97	32,67	
268	27,78	0,97	28,50	26,49	0,97	27,17	
269	46,46	0,97	47,82	57,63	0,97	59,31	
270	40,42	0,97	41,60	43,17	0,97	44,43	
271	32,71	0,97	33,67	35,33	0,97	36,36	
272	55,51	0,97	57,13	55,57	0,97	57,20	
273	22,70	0,78	29,28	26,52	0,78	34,20	
274	25,37	0,70	36,03	34,48	0,70	48,97	
275	9,48	0,97	9,75	19,08	0,97	19,64	
	28,41	1,18	24,13				
276	27,08	0,70	38,45	26,92	0,70	38,23	
280	30,59	0,78	39,45	29,22	0,78	37,68	
281	18,26	0,97	18,80	19,29	0,97	19,85	
282	52,85	0,78	68,16	43,29	0,78	55,82	
283	23,56	1,18	20,01	22,13	1,18	18,80	
	26,43	0,78	34,08	25,07	0,78	32,33	

Fortsetzung Tabelle 8

Patient	Probe A	MW bei 2 A-Messungen	Probe B	MW bei 2 B-Messungen	Mittelwert aus A und B	Einzelproben, die nicht einbezogen werden
126	114,02		96,66		105,34	
128	99,79		89,42		94,61	
129	36,10		41,87		38,98	
130	94,86		72,86		83,86	
131	64,41	45,65			45,65	
	26,90					
132	28,92		37,15		33,04	
133	604,21				604,21	< 133
136	28,47		21,23		24,85	
137	173,45	157,37	133,81	115,18	136,27	
	141,30		96,54			
138	80,95		71,72		76,33	
139	123,26	117,39			117,39	
	111,52					
140	86,41		108,26		97,33	
141	260,44				260,44	< 141
142	48,64		47,18		47,91	
143	28,04		38,49		33,26	
144	71,20	74,04	129,16	103,48	88,76	
	76,89		77,81			
145	36,97		28,36		32,66	
146	42,97		44,03		43,50	
147	25,29		24,03		24,66	
148	52,81		60,59		56,70	
149	72,20		57,36		64,78	
150	39,00		36,85		37,92	
151	57,84	76,75	94,75	87,59	82,17	
	95,67		80,43			
152	36,86		32,09		34,48	
154	73,95		57,28		65,62	
155	90,98		85,52		88,25	
156	45,15		28,98		37,07	
157	40,57		35,98		38,28	
158	34,71		33,11		33,91	
159	112,76		48,07		80,41	< 159
160	105,06		153,93		129,50	
163	58,24		47,58		52,91	
164	56,10		51,88		53,99	
169	68,10		70,23		69,17	
170	43,90		38,70		41,30	
171	74,61		64,75		69,68	
173	57,72		71,50		64,61	
174	67,29		98,77		83,03	
175	46,96		52,29		49,62	
176	13,35		13,61		13,48	
177	26,19		17,17		21,68	
178	28,80		37,40		33,10	
179	39,59		47,14		43,36	
180	58,14		52,83		55,49	
181	92,45		84,36		88,40	
182	16,74		22,71		19,73	
183	22,41		16,63		19,52	
184	20,84		17,39		19,12	
185	28,31		24,37		26,34	
186	67,11		89,53		78,32	
187	79,01		95,50		87,26	
188	53,51		42,17		47,84	
189	94,79		93,37		94,08	
190	113,74		102,47		108,11	
192	158,82		154,18		156,50	
193	128,29		108,39		118,34	
194	51,08		97,42		74,25	
195	70,39		37,65		54,02	
196	57,12		49,94		53,53	
197	68,88	78,63	99,39	95,90	87,27	
	88,38		92,41			
198	78,88		75,10		76,99	

Tabelle 9: Mittelwerte aus den Messungen der 4-ABP-Hämoglobin-Addukte

202	36,49		35,47		35,98
206	73,41	79,09	120,07		99,58
	84,77				
207	75,30		60,79		68,05
208	66,02		76,35		71,19
209	107,85		76,17		92,01
210	74,47	78,36	98,72	101,22	89,79
	82,25		103,71		
211	99,58		112,90		106,24
212	83,12		58,17		70,65
213	56,82		65,96		61,39
214	51,72		44,13		47,92
215	44,47		40,48		42,47
219	28,24		40,47		34,36
220	103,03		95,44		99,23
221	50,87		37,43		44,15
222	81,83		74,71		78,27
225	86,86		71,02		78,94
226	56,20		38,09		47,14
227	72,99		71,63		72,31
228	34,38		45,08		39,73
229	45,49				45,49
230	31,07		39,63		35,35
231	38,13		45,42		41,77
232	15,72	25,39	14,87	28,71	27,05
	35,06		42,56		
233	38,25		65,33		51,79
238	75,61		65,94		70,77
239	15,86	36,70	13,75	32,99	34,84
	57,53		52,23		
240	23,33	42,94	17,11	31,17	37,06
	62,56		45,24		
241	48,67		52,60		50,63
242	80,39		81,96		81,18
243	50,90				50,90
244	35,88		48,33		42,11
245	47,87		55,61		51,74
249	37,41		45,62		41,52
250	78,34		88,51		83,42
251	35,86		47,18		41,52
252	58,70		86,52		72,61
253	20,81	31,15	21,33	31,87	31,51
	41,48		42,41		
255	58,89		53,10		56,00
257	43,46		38,21		40,84
258	63,51		46,90		55,21
259	46,67		53,22		49,95
260	66,04		72,22		69,13
264	21,51		29,15		25,33
265	43,29		31,34		37,32
266	15,52	37,82	17,37	34,40	36,11
	60,11		51,43		
267	38,09		32,67		35,38
268	28,50		27,17		27,84
269	47,82		59,31		53,56
270	41,60		44,43		43,01
271	33,67		36,36		35,01
272	57,13		57,20		57,16
273	29,28		34,20		31,74
274	36,03		48,97		42,50
275	9,75	16,94	19,64		18,29
	24,13				
276	38,45		38,23		38,34
280	39,45		37,68		38,57
281	18,80		19,85		19,32
282	68,16		55,82		61,99
283	20,01	27,04	18,80	25,57	26,31
	34,08		32,33		

<- 229

<- 243

Fortsetzung Tabelle 9

Nichtraucher				Nicht-zu-Hause-Raucher					Raucher				
Patient	Alter	Geschlecht	4-ABP (pg/g Hb)	Patient	Alter	Geschlecht	4-ABP (pg/g Hb)	Raucher	Patient	Alter	Geschlecht	4-ABP (pg/g Hb)	Raucher
275	12,5	m	18,29	176	13,0	w	13,48	V	177	14,5	w	21,68	sonstige=V
184	3,5	m	19,12	182	3,25	w	19,73	V+M	283	8,0	m	26,31	V
281	1,5	m	19,32	264	11,5	m	25,33	V	145	8,5	w	32,66	V+M
183	5,75	m	19,52	271	12,0	w	35,01	M	178	13,0	m	33,10	M
147	4,5	m	24,66	266	5,0	w	36,11	V	158	7,0	w	33,91	V+M+sonstige
136	13,5	m	24,85	280	9,0	w	38,57	V	219	2,0	w	34,36	V+M+sonstige
185	3,75	m	26,34	129	2,25	m	38,98	V	152	2,5	m	34,48	V+M
232	15,0	m	27,05	249	3,25	m	41,52	V	239	6,5	w	34,84	M
268	4,5	w	27,84	251	2,75	m	41,52	M	230	16,0	w	35,35	V+M
253	3,25	w	31,51	231	7,5	m	41,77	M	240	13,5	w	37,06	V+M
273	9,0	m	31,74	274	2,5	m	42,50	V+M+sonstige	265	5,0	w	37,32	V+M
132	10,0	m	33,04	179	7,5	m	43,36	V+M	170	13,5	w	41,30	V
143	8,5	m	33,26	146	9,5	w	43,50	V	244	4,25	w	42,11	V+M+sonstige
267	2,5	m	35,38	214	11,5	m	47,92	V+M+sonstige	215	4,5	w	42,47	M
202	6,0	m	35,98	241	6,5	w	50,63	M	175	8,5	m	49,62	V+M
156	2,25	m	37,07	269	10,0	m	53,56	V+M	259	6,5	w	49,95	M
150	13,5	m	37,92	173	7,5	w	64,61	V	245	6,0	m	51,74	V
157	2,25	w	38,28	149	14,5	m	64,78	M+sonstige	195	6,0	m	54,02	V
276	8,5	m	38,34	260	5,0	m	69,13	V+M	258	6,0	m	55,21	V+M+sonstige
228	6,0	w	39,73	225	13,0	m	78,94	V+M	208	1,25	w	71,19	M+sonstige
257	2,0	m	40,84	242	5,0	m	81,18	V	252	4,25	w	72,61	M
270	16,0	w	43,01	250	3,0	m	83,42	V	194	3,5	m	74,25	V
221	15,0	m	44,15	187	5,5	m	87,26	V+M	138	9,0	w	76,33	M+sonstige
131	11,0	w	45,65	155	4,25	m	88,25	M+sonstige	186	7,0	m	78,32	M+sonstige
226	5,0	m	47,14	210	3,25	w	89,79	V+M+sonstige	181	8,5	w	88,40	V
188	14,0	m	47,84	209	1,5	m	92,01	V	140	6,5	w	97,33	V+sonstige
142	7,0	m	47,91	206	9,0	w	99,58	V	220	7,0	m	99,23	V+sonstige
233	8,0	m	51,79						211	12,5	w	106,24	M
163	4,25	m	52,91						193	3,75	m	118,34	V+M+sonstige
196	2,25	m	53,53						137	10,0	w	136,27	V+M
164	4,0	m	53,99										
180	9,0	w	55,49										
255	14,5	m	56,00										
148	5,5	m	56,70										
272	14,0	m	57,16										
213	3,75	m	61,39										
282	14,0	m	61,99										
154	4,0	m	65,62										
207	2,5	m	68,05										
189	13,0	m	69,17										
171	15,5	m	69,68										
212	5,0	w	70,65										
238	5,0	m	70,77										
227	3,25	w	72,31										
198	9,5	w	76,99										
222	9,0	m	78,27										
151	1,5	w	82,17										
174	8,5	m	83,03										
130	9,5	m	83,86										
197	4,5	w	87,27										
144	3,5	m	88,76										
189	16,0	m	94,08										
128	9,0	m	94,61										
126	10,5	m	105,34										
190	6,5	m	108,11										
139	10,0	m	117,39										
160	5,5	m	129,50										
192	6,0	m	156,50										

Tabelle 10: 4-ABP-Hämoglobin-Addukte in Abhängigkeit von den Rauchgewohnheiten der Eltern

Patient	Vater (+sonstige)			Mutter (+sonstige)			Vater+Mutter (+sonstige)					
	Alter	Geschlecht	4-ABP (pg/g Hb)	Zigaretten (pro Tag)	Alter	Geschlecht	4-ABP (pg/g Hb)	Zigaretten (pro Tag)	Alter	Geschlecht	4-ABP (pg/g Hb)	Zigaretten (pro Tag)
177	14,5	w	21,68	10	178	m	33,10	10 bis 12 = 11	145	w	32,66	15
283	8,0	m	26,31	?	239	w	34,64	7	168	w	33,91	10 bis 15 = 12,5
170	13,5	w	41,30	5 bis 10 / Woche	215	w	42,47	2	219	w	34,36	10
245	6,0	m	51,74	10	259	w	49,95	15	152	m	34,48	15
195	6,0	m	54,02	20 bis 40 = 30	208	w	71,19	5	230	w	35,35	1
194	3,5	m	74,25	20 bis 40 = 30	252	w	72,61	10	240	w	37,06	10
181	8,5	w	88,40	1 bis 2 Pfeifen	138	w	76,33	?	265	w	37,32	50 bis 60 = 55
140	6,5	w	97,33	5 bis 10 = 7,5	186	m	78,32	40	244	w	42,11	10 bis 12 = 11
220	7,0	m	99,23	2	211	w	106,24	10	175	m	49,62	8
									268	m	55,21	30
									193	m	118,34	40
									137	w	136,27	15

Tabelle 11: 4-ABP-Hämoglobin-Addukte der Raucher-Gruppe in Abhängigkeit vom rauchenden Elternteil

Nichtraucher				Nicht-zu-Hause-Raucher				Raucher				Alle		
Patient	Alter	4-ABP (pg/g Hb)	Mittelwert von 4-ABP (pg/g Hb)	Patient	Alter	4-ABP (pg/g Hb)	Raucher	Mittelwert von 4-ABP (pg/g Hb)	Patient	Alter	4-ABP (pg/g Hb)	Raucher	Mittelwert von 4-ABP (pg/g Hb)	Gesamt-Mittelwert von 4-ABP (pg/g Hb)
281	1,5	19,32		209	1,5	92,01	V		208	1,25	71,19	M+sonstige		
151	1,5	82,17		129	2,25	38,98	V		219	2,0	34,36	V+M+sonstige		
257	2,0	40,84		274	2,5	42,50	V+M+sonstige		152	2,5	34,48	V+M		
156	2,25	37,07		251	2,75	41,52	M		194	3,5	74,25	V		
157	2,25	38,28		250	3,0	83,42	V		193	3,75	118,34	V+M+sonstige		
196	2,25	53,53		182	3,25	19,73	V+M							
267	2,5	35,38		249	3,25	41,52	V							
207	2,5	68,05		210	3,25	89,79	V+M+sonstige							
253	3,25	31,51												
227	3,25	72,31												
184	3,5	19,12												
144	3,5	88,76												
185	3,75	26,34												
213	3,75	61,39												
164	4,0	53,99												
154	4,0	65,62	49,60					56,18						66,52
163	4,25	52,91		155	4,25	88,25	M+sonstige		244	4,25	42,11	V+M+sonstige		
147	4,5	24,66		266	5,0	36,11	V		252	4,25	72,61	M		
268	4,5	27,84		260	5,0	69,13	V+M		215	4,5	42,47	M		
197	4,5	87,27		242	5,0	81,18	V		265	5,0	37,32	V+M		
226	5,0	47,14		187	5,5	87,26	V+M		245	6,0	51,74	V		
212	5,0	70,65							195	6,0	54,02	V		
238	5,0	70,77							258	6,0	55,21	V+M+sonstige		
148	5,5	56,70												
160	5,5	129,50												
183	5,75	19,52												
202	6,0	35,98												
228	6,0	39,73												
192	6,0	156,50	63,01					72,39						50,78
190	6,5	108,11		241	6,5	50,63	M		239	6,5	34,84	M		
142	7,0	47,91		231	7,5	41,77	M		259	6,5	49,95	M		
233	8,0	51,79		179	7,5	43,36	V+M		140	6,5	97,33	V+sonstige		
143	8,5	33,26		173	7,5	64,61	V		158	7,0	33,91	V+M+sonstige		
276	8,5	38,34		280	9,0	38,57	V		186	7,0	78,32	M+sonstige		
174	8,5	83,03		206	9,0	99,58	V		220	7,0	99,23	V+sonstige		
273	9,0	31,74		146	9,5	43,50	V		283	8,0	26,31	V		
180	9,0	55,49		269	10,0	53,56	V+M		145	8,5	32,66	V+M		
222	9,0	78,27							175	8,5	49,62	V+M		
128	9,0	94,61							181	8,5	88,40	V		
198	9,5	76,99							138	9,0	76,33	M+sonstige		
130	9,5	83,86							137	10,0	136,27	V+M		
132	10,0	33,04												
139	10,0	117,39	66,70					54,45						66,93
126	10,5	105,34		264	11,5	25,33	V		211	12,5	106,24	M		
131	11,0	45,65		214	11,5	47,92	V+M+sonstige		178	13,0	33,10	M		
275	12,5	18,29		271	12,0	35,01	M		240	13,5	37,06	V+M		
169	13,0	69,17		176	13,0	13,48	V		170	13,5	41,30	V		
136	13,5	24,85		225	13,0	78,94	V+M		177	14,5	21,68	sonstige=V		
150	13,5	37,92		149	14,5	64,78	M+sonstige		230	16,0	35,35	V+M		
188	14,0	47,84												
272	14,0	57,16												
282	14,0	61,99												
255	14,5	56,00												
232	15,0	27,05												
221	15,0	44,15												
171	15,5	69,68												
270	16,0	43,01												
189	16,0	94,08	53,48					44,25						45,79
														47,84

Tabelle 12: 4-ABP-Hämoglobin-Addukte in Abhängigkeit vom Alter der Kinder

Patient	Alter	Mikrokerne / 1000 zweikernige Lymphozyten	4-ABP (pg/g Hb)	SCEs / 1000 Chromosomen	Nichtraucher	N.-z.-H.-Raucher	Raucher
132	10,0		33,04	158,65	Nichtraucher		
131	11,0		45,65	190,51	Nichtraucher		
147	4,5		24,66	136,55	4-ABP: Nichtraucher	SCE: (V)*	
155	4,25		88,25	135,71		M+sonstige	
146	9,5		43,50	148,88		V	
130	9,5	11,7	83,86	115,45	Nichtraucher		
136	13,5	6,3	24,85	144,12	Nichtraucher		
163	4,25	11,0	52,91	188,31	Nichtraucher		
160	5,5	6,0	129,50	199,35	Nichtraucher		
154	4,0	6,3	65,62	124,26	4-ABP: Nichtraucher	SCE, MK: (V)*	
241	6,5	24,7	50,63	102,96		M	
210	3,25	13,7	89,79	133,66		V+M+sonstige	
129	2,25	12,0	38,98	152,17		V	
145	8,5	9,0	32,66	146,67			V+M
140	6,5	11,7	97,33	129,25			V+sonstige
211	12,5	7,7	106,24	162,32			M
126	10,5	5,0	105,34		Nichtraucher		
128	9,0	7,0	94,61		Nichtraucher		
148	5,5	10,0	56,70		Nichtraucher		
150	13,5	13,7	37,92		Nichtraucher		
156	2,25	10,7	37,07		Nichtraucher		
157	2,25	7,3	38,28		Nichtraucher		
171	15,5	16,3	69,68		Nichtraucher		
192	6,0	13,7	156,50		Nichtraucher		
196	2,25	14,0	53,53		Nichtraucher		
198	9,5	10,7	76,99		Nichtraucher		
212	5,0	13,3	70,65		Nichtraucher		
213	3,75	7,3	61,39		Nichtraucher		
221	15,0	12,3	44,15		Nichtraucher		
227	3,25	20,3	72,31		Nichtraucher		
233	8,0	13,3	51,79		Nichtraucher		
238	5,0	12,0	70,77		Nichtraucher		
255	14,5	18,7	56,00		Nichtraucher		
257	2,0	6,0	40,84		Nichtraucher		
267	2,5	17,0	35,38		Nichtraucher		
268	4,5	13,7	27,84		Nichtraucher		
270	16,0	12,0	43,01		Nichtraucher		
272	14,0	11,0	57,16		Nichtraucher		
275	12,5	14,3	18,29		Nichtraucher		
281	1,5	15,3	19,32		Nichtraucher		
164	4,0	14,7	53,99		4-ABP: Nichtraucher	MK: (V+M)*	
149	14,5	13,7	64,78			M+sonstige	
264	11,5	10,0	25,33			4-ABP: V, MK: V+M	
187	5,5	12,7	87,26			4-ABP: V+M; MK: V+M	
231	7,5	14,7	41,77			M	
251	2,75	17,0	41,52			M	
271	12,0	11,7	35,01			M	
206	9,0	12,0	99,58			V	
209	1,5	17,7	92,01			V	
242	5,0	17,3	81,18			V	
250	3,0	13,7	83,42			V	
182	3,25	11,7	19,73			V+M	
260	5,0	6,3	69,13			V+M	
269	10,0	13,3	53,56			V+M	
214	11,5	12,7	47,92			V+M+sonstige	
137	10,0	8,0	136,27				V+M
152	2,5	6,0	34,48				V+M
158	7,0	6,7	33,91				V+M+sonstige
186	7,0	8,0	78,32				M+sonstige
193	3,75	11,7	118,34				V+M+sonstige
194	3,5	11,7	74,25				V
195	6,0	16,0	54,02				V
208	1,25	20,3	71,19				M+sonstige
215	4,5	11,3	42,47				M
245	6,0	21,3	51,74				V
252	4,25	21,0	72,61				4-ABP: M; MK: V+M
258	6,0	15,7	55,21				V+M+sonstige
259	6,5	12,7	49,95				M
265	5,0	6,7	37,32				V+M
283	8,0	9,7	26,31				V

Tabelle 13: Mikrokernraten, 4-ABP-Hämoglobin-Addukte, SCE-Werte

Neurodermitits		allerg. Rhinitis		Asthma		Nahrungsmittel		Mehrfach-Atopiker	
Patient	Familien-anamnese	Patient	Familien-anamnese	Patient	Familien-anamnese	Patient	Familien-anamnese	Patient	Familien-anamnese
137	?	124	negativ	147	positiv	123	positiv	147	positiv
143	positiv	125	?	150	positiv	147	positiv	150	positiv
146	positiv	136	positiv	173	positiv	164	positiv	164	positiv
147	positiv	147	positiv	209	negativ	171	positiv	171	positiv
164	positiv	150	positiv	230	negativ	173	positiv	173	positiv
171	positiv	154	negativ	233	negativ	178	positiv	178	positiv
173	positiv	171	positiv			187	?	187	?
176	positiv	173	positiv			197	negativ	230	negativ
187	?	178	positiv					233	negativ
252	negativ	181	negativ						
		186	?						
		208	positiv						
		211	negativ						
		225	positiv						
		230	negativ						
		233	negativ						
		269	?						
		272	positiv						
		273	positiv						

Tabelle 14: Verteilung atopischer Erkrankungen

Nichtraucher			Nicht-zu-Hause-Raucher + Ex-Raucher				Raucher			
Patient	Geschlecht	Familien-anamnese (atopische Erkrankungen)	Patient	Geschlecht	Familien-anamnese (atopische Erkrankungen)	Raucher	Patient	Geschlecht	Familien-anamnese (atopische Erkrankungen)	Raucher
122	m	negativ	129	m	positiv	V	121	w	?	V+M+sonstige
126	m	negativ	144	m	negativ	V	138	w	positiv	M+sonstige
127	m	?	149	m	negativ	M+sonstige	140	w	negativ	V+sonstige
128	m	positiv	155	m	negativ	M+sonstige	145	w	?	V+M
130	m	positiv	179	m	negativ	V+M	152	m	negativ	V+M
131	w	negativ	182	w	negativ	V+M	158	w	positiv	V+M+sonstige
132	m	negativ	184	m	negativ	V+M	159	m	negativ	V+sonstige
133	w	negativ	185	m	positiv	V	170	w	positiv	V
139	m	positiv	202	m	negativ	V	175	m	negativ	V+M
141	m	negativ	206	w	negativ	V	177	w	positiv	sonstige
148	m	negativ	241	w	?	M	193	m	negativ	V+M+sonstige
151	w	negativ	242	m	negativ	V	194	m	negativ	sonstige
156	m	positiv	243	m	positiv	V+M	195	m	negativ	sonstige
157	w	?	249	m	positiv	V	215	w	positiv	M
160	m	negativ	250	m	negativ	V	219	w	negativ	V+M+sonstige
163	m	negativ	251	m	?	M	220	m	positiv	V+sonstige
174	m	negativ	260	m	?	V+M	229	m	?	V
180	w	?	264	m	negativ	V+M	239	w	negativ	M
183	m	positiv	266	w	negativ	V	244	w	negativ	V+M+sonstige
188	m	negativ	271	w	positiv	M	245	m	negativ	V
189	m	?	274	m	positiv	V+M+sonstige	258	m	negativ	V+M+sonstige
190	m	negativ	280	w	negativ	V	259	w	negativ	M
192	m	positiv					265	w	negativ	V+M
198	w	negativ					283	m	positiv	V
207	m	?								
213	m	?								
221	m	negativ								
222	m	?								
226	m	negativ								
227	w	negativ								
238	m	positiv								
253	w	negativ								
255	m	positiv								
257	m	positiv								
267	m	negativ								
268	w	negativ								
270	w	positiv								
275	m	positiv								
276	m	?								
281	m	negativ								
282	m	?								

Tabelle 15: Einteilung der Nicht-Atopiker nach den Rauchgewohnheiten der Eltern

Nichtraucher			Nicht-zu-Hause-Raucher + Ex-Raucher				Raucher			
Patient	Geschlecht	Familien-anamnese (atopische Erkrankungen)	Patient	Geschlecht	Familien-anamnese (atopische Erkrankungen)	Raucher	Patient	Geschlecht	Familien-anamnese (atopische Erkrankungen)	Raucher
123	w	positiv	124	m	negativ	sonstige	137	w	?	V+M
136	m	positiv	125	w	?	?	178	m	positiv	M
150	m	positiv	143	m	positiv	?	181	w	negativ	?
171	m	positiv	146	w	positiv	?	186	m	?	M+sonstige
197	w	negativ	147	m	positiv	?	208	w	positiv	M+sonstige
233	m	negativ	154	m	negativ	?	211	w	negativ	M
272	m	positiv	164	m	positiv	V+M	230	w	negativ	V+M
273	m	positiv	173	w	positiv	?	252	w	negativ	V+M
			176	w	positiv	?				
			187	m	?	V+M				
			209	m	negativ	?				
			225	m	positiv	V+M				
			269	m	?	V+M				

Tabelle 16: Einteilung der Atopiker nach den Rauchgewohnheiten der Eltern

Nicht-Atopiker				Atopiker			
Patient	Mikrokerne / 1000 zwei-kernige Lymphozyten	Familien-anamnese (atopische Erkrankungen)	Rauchgewohnheiten (Eltern)	Patient	Mikrokerne / 1000 zwei-kernige Lymphozyten	Familien-anamnese (atopische Erkrankungen)	Rauchgewohnheiten (Eltern)
126	5,0	negativ	0	136	6,3	positiv	0
127	10,0	?	0	150	13,7	positiv	0
128	7,0	positiv	0	171	16,3	positiv	0
130	11,7	positiv	0	233	13,3	negativ	0
148	10,0	negativ	0	272	11,0	positiv	0
156	10,7	positiv	0	154	6,3	negativ	3 (V)
157	7,3	?	0	164	14,7	positiv	3 (V+M)
160	6,0	negativ	0	187	12,7	?	2 (V+M)
163	11,0	negativ	0	209	17,7	negativ	2 (V)
192	13,7	positiv	0	269	13,3	?	2 (V+M)
198	10,7	negativ	0	137	8,0	?	1 (V+M)
213	7,3	?	0	186	8,0	?	1 (M+sonstige)
221	12,3	negativ	0	208	20,3	positiv	1 (M+sonstige)
227	20,3	negativ	0	211	7,7	negativ	1 (M)
238	12,0	positiv	0	252	21,0	negativ	1 (V+M)
255	18,7	positiv	0				
257	6,0	positiv	0				
267	17,0	negativ	0				
268	13,7	negativ	0				
270	12,0	positiv	0				
275	14,3	positiv	0				
281	15,3	negativ	0				
129	12,0	positiv	2 (V)				
149	13,7	negativ	2 (M+sonstige)				
182	11,7	negativ	2 (V+M)				
206	12,0	negativ	2 (V)				
241	24,7	?	2 (M)				
242	17,3	negativ	2 (V)				
250	13,7	negativ	2 (V)				
251	17,0	?	2 (M)				
260	6,3	?	2 (V+M)				
264	10,0	negativ	2 (V+M)				
271	11,7	positiv	2 (M)				
140	11,7	negativ	1 (V+sonstige)				
145	9,0	?	1 (V+M)				
152	6,0	negativ	1 (V+M)				
158	6,7	positiv	1 (V+M+sonstige)				
193	11,7	negativ	1 (V+M+sonstige)				
194	11,7	negativ	1 (sonstige)				
195	16,0	negativ	1 (sonstige)				
215	11,3	positiv	1 (M)				
245	21,3	negativ	1 (V)				
258	15,7	negativ	1 (V+M+sonstige)				
259	12,7	negativ	1 (M)				
265	6,7	negativ	1 (V+M)				
283	9,7	positiv	1 (V)				

Tabelle 17: Einteilung in eine Atopiker- und eine Nicht-Atopiker-Gruppe unter Berücksichtigung der Mikrokernraten und der Rauchgewohnheiten der Eltern (0: Nichtraucher, 1: Raucher, 2: „Nicht-zu-Hause-Raucher“, 3: Ex-Raucher)

Nicht-Atopiker				Atopiker			
Patient	Alter	Geschlecht	SCE's / 1000 Chromosomen	Patient	Alter	Geschlecht	SCE's / 1000 Chromosomen
241	6,5	w	102,96	154	4,0	m	124,26
130	9,5	m	115,45	147	4,5	m	136,55
140	6,5	w	129,25	136	13,5	m	144,12
155	4,25	m	135,71	146	9,5	w	148,88
145	8,5	w	146,67	211	12,5	w	162,32
129	2,25	m	152,17				
132	10,0	m	158,65				
163	4,25	m	188,31				
131	11,0	w	190,51				
160	5,5	m	199,35				

Tabelle 18: Einteilung in eine Atopiker- und eine Nicht-Atopiker-Gruppe unter Berücksichtigung der SCEs

Nicht-Atopiker				Atopiker			
Patient	4-ABP (pg/g Hb)	Familien-anamnese	Rauchgewohnheiten	Patient	4-ABP (pg/g Hb)	Familien-anamnese	Rauchgewohnheiten
126	105,34	negativ	0	136	24,85	positiv	0
128	94,61	positiv	0	150	37,92	positiv	0
130	83,86	positiv	0	171	69,68	positiv	0
131	45,65	negativ	0	197	87,27	negativ	0
132	33,04	negativ	0	233	51,79	negativ	0
139	117,39	positiv	0	272	57,16	positiv	0
148	56,70	negativ	0	273	31,74	positiv	0
151	82,17	negativ	0	143	33,26	positiv	3 (V)
156	37,07	positiv	0	147	24,66	positiv	3 (V)
157	38,28	?	0	154	65,62	negativ	3 (V)
160	129,50	negativ	0	164	53,99	positiv	3 (V+M)
163	52,91	negativ	0	146	43,50	positiv	2 (V)
174	83,03	negativ	0	173	64,61	positiv	2 (V)
180	55,49	?	0	176	13,48	positiv	2 (V)
183	19,52	positiv	0	187	87,26	?	2 (V+M)
188	47,84	negativ	0	209	92,01	negativ	2 (V)
189	94,08	?	0	225	78,94	positiv	2 (V+M)
190	108,11	negativ	0	269	53,56	?	2 (V+M)
192	156,50	positiv	0	137	136,27	?	1 (V+M)
198	76,99	negativ	0	178	33,10	positiv	1 (M)
207	68,05	?	0	181	88,40	negativ	1 (V)
213	61,39	?	0	186	78,32	?	1 (M+sonstige)
221	44,15	negativ	0	208	71,19	positiv	1 (M+sonstige)
222	78,27	?	0	211	106,24	negativ	1 (M)
226	47,14	negativ	0	230	35,35	negativ	1 (V+M)
227	72,31	negativ	0	252	72,61	negativ	1 (V+M)
238	70,77	positiv	0				
253	31,51	negativ	0				
255	56,00	positiv	0				
257	40,84	positiv	0				
267	35,38	negativ	0				
268	27,84	negativ	0				
270	43,01	positiv	0				
275	18,29	positiv	0				
276	38,34	?	0				
281	19,32	negativ	0				
282	61,99	?	0				
144	88,76	negativ	3 (V)				
184	19,12	negativ	3 (V+M)				
185	26,34	positiv	3 (V)				
202	35,98	negativ	3 (V)				
129	38,98	positiv	2 (V)				
149	64,78	negativ	2 (M+sonstige)				
155	88,25	negativ	2 (M+sonstige)				
179	43,36	negativ	2 (V+M)				
182	19,73	negativ	2 (V+M)				
206	99,68	negativ	2 (V)				
241	50,63	?	2 (M)				
242	81,18	negativ	2 (V)				
249	41,52	positiv	2 (V)				
250	83,42	negativ	2 (V)				
251	41,52	?	2 (M)				
260	69,13	?	2 (V+M)				
264	25,33	negativ	2 (V+M)				
266	36,11	negativ	2 (V)				
271	35,01	positiv	2 (M)				
274	42,50	positiv	2 (V+M+sonstige)				
280	38,57	negativ	2 (V)				
138	76,33	positiv	1 (M+sonstige)				
140	97,33	negativ	1 (V+sonstige)				
145	32,66	?	1 (V+M)				
152	34,48	negativ	1 (V+M)				
158	33,91	positiv	1 (V+M+sonstige)				
170	41,30	positiv	1 (V)				
175	49,62	negativ	1 (V+M)				
177	21,68	positiv	1 (sonstige)				
193	118,34	negativ	1 (V+M+sonstige)				
194	74,25	negativ	1 (sonstige)				
195	54,02	negativ	1 (sonstige)				
215	42,47	positiv	1 (M)				
219	34,36	negativ	1 (V+M+sonstige)				
220	99,23	positiv	1 (V+sonstige)				
239	34,84	negativ	1 (M)				
244	42,11	negativ	1 (V+M+sonstige)				
245	51,74	negativ	1 (V)				
258	55,21	negativ	1 (V+M+sonstige)				
259	49,95	negativ	1 (M)				
265	37,32	negativ	1 (V+M)				
283	26,31	positiv	1 (V)				

Tabelle 19: Einteilung in eine Atopiker- und eine Nicht-Atopiker-Gruppe unter Berücksichtigung der 4-ABP-Hämoglobin-Addukte und der Rauchgewohnheiten der Eltern (0: Nichtraucher, 1: Raucher, 2: „Nicht-zu-Hause-Raucher“, 3: Ex-Raucher)

	chron. Siebbein-Kieferhöhlenentzündung, chron. Sinusitis/Pansinusitis, chron. Rhinitis (Gruppe 1)	Tonsillitis, Tonsillenhyperplasie, Adenoide (Gruppe 2)	Erkrankungen auf dem Boden von Tubenbelüftungsstörungen (Adhäsivprozess, Seromukotympanon, Paukenerguss) (Gruppe 3)	chron. Otitis media, Cholesteatom (Gruppe 4)	chron. Lymphadenitis (Gruppe 5)	Fehlbildungen im Kopf-Hals-Bereich, HNO-Erkrankungen bei angeborener Grunderkrankung (Gruppe 6)	Traumata, Bronchialfremdkörper (Gruppe 7)	Tumoren im Kopf-Hals-Bereich (Gruppe 8)	Schwerhörigkeit, Taubheit -> CI (Gruppe 9)	Akutes Peritonsillarabszess, akute Sinusitis (Gruppe 10)
Patient	131	121	125	124	140	133	163	130	129	202
	176	122	183	136	149	137	171	233	152	222
	181	126	240	138		157	221	276	274	
	198	127	241	139		159	225			
		141	272	144		174	243			
		148		146		177	270			
		151		150		188				
		154		160		197				
		155		175		210				
		156		178		227				
		164		189		232				
		170		190		250				
		179		206		258				
		180		208		267				
		182		214		275				
		184		220		280				
		185		245		283				
		187		259						
		193		269						
		194		273						
		195		282						
		207								
		209								
		212								
		213								
		215								
		226								
		229								
		230								
		231								
		236								
		239								
		242								
		244								
		249								
		251								
		252								
		253								
		257								
		260								
		265								
		266								
		268								
		271								
		281								

Tabelle 20: Einteilung der Kinder in Gruppen nach Diagnosen

Nichtraucher		Nicht-z.-H.-Raucher + Ex-Raucher		Raucher			
Patient	Diagnose (Gruppe)	Patient	Raucher	Diagnose (Gruppe)	Patient	Raucher	Diagnose (Gruppe)
131	1	176	∇		1	181	∇
198	1						
122	2	154	∇		2	121	V+M+sonstige
126	2	155	M+sonstige		2	170	∇
127	2	164	V+M		2	193	V+M+sonstige
141	2	179	V+M		2	194	sonstige
148	2	182	V+M		2	195	sonstige
151	2	184	V+M		2	215	M
156	2	185	∇		2	229	∇
180	2	187	V+M		2	230	V+M
207	2	209	∇		2	239	M
212	2	231	M		2	244	V+M+sonstige
213	2	242	∇		2	252	V+M
226	2	249	∇		2	265	V+M
238	2	251	M				
253	2	260	V+M				
257	2	266	∇				
268	2	271	M				
281	2						
183	3	125	∇		3	240	V+M
272	3	241	M		3		
136	4	124	sonstige		4	138	M+sonstige
139	4	144	∇		4	175	V+M
150	4	146	∇		4	178	M
160	4	206	∇		4	208	M+sonstige
189	4	214	V+M+sonstige		4	220	V+sonstige
190	4	269	V+M		4	245	∇
273	4					259	M
282	4						
133	6	210	V+M+sonstige		6	137	V+M
157	6	250	∇		6	159	V+sonstige
174	6	280	∇		6	177	sonstige
188	6					258	V+M+sonstige
197	6					283	∇
227	6						
232	6						
267	6						
275	6						
163	7	225	V+M		7		
171	7	243	V+M		7		
221	7						
270	7						
130	8						
233	8						
276	8						
		129	∇		9	152	V+M
		274	V+M+sonstige		9		

Tabelle 21: Einteilung nach Rauchgewohnheiten der Eltern und Diagnosen

Über-Gruppe 1			Über-Gruppe 2		
Patient	Diagnose-Gruppe	Mikrokerne / 1000 zweikern. Lymphozyten	Patient	Diagnose-Gruppe	Mikrokerne / 1000 zweikern. Lymphozyten
198	1	10,7	137	6	8,0
126	2	5,0	157	6	7,3
127	2	10,0	210	6	13,7
148	2	10,0	227	6	20,3
154	2	6,3	250	6	13,7
156	2	10,7	258	6	15,7
164	2	14,7	267	6	17,0
182	2	11,7	275	6	14,3
187	2	12,7	283	6	9,7
193	2	11,7	163	7	11,0
194	2	11,7	171	7	16,3
195	2	16,0	221	7	12,3
209	2	17,7	270	7	12,0
212	2	13,3	130	8	11,7
213	2	7,3	233	8	13,3
215	2	11,3	129	9	12,0
231	2	14,7	152	9	6,0
238	2	12,0			
242	2	17,3			
251	2	17,0			
252	2	21,0			
257	2	6,0			
260	2	6,3			
265	2	6,7			
268	2	13,7			
271	2	11,7			
281	2	15,3			
241	3	24,7			
272	3	11,0			
136	4	6,3			
150	4	13,7			
160	4	6,0			
206	4	12,0			
208	4	20,3			
214	4	12,7			
245	4	21,3			
259	4	12,7			
269	4	13,3			

Tabelle 22: Einteilung in „Über-Gruppe 1“ (obere Atemwegs-Erkrankungen) und „Über-Gruppe 2“ (sonstige HNO-Erkrankungen) unter Berücksichtigung der Mikrokernraten

Über-Gruppe 1			Über-Gruppe 2		
Patient	Diagnose-Gruppe	SCEs / 1000 Chromosomen	Patient	Diagnose-Gruppe	SCEs / 1000 Chromosomen
131	1	190,51	210	6	133,66
154	2	124,26	163	7	188,31
155	2	135,71	130	8	115,45
241	3	102,96	129	9	152,17
136	4	144,12			
146	4	148,88			
160	4	199,35			

Tabelle 23: Einteilung in „Über-Gruppe 1“ (obere Atemwegs-Erkrankungen) und „Über-Gruppe 2“ (sonstige HNO-Erkrankungen) unter Berücksichtigung der SCEs

Über-Gruppe 1			Über-Gruppe 2		
Patient	Diagnose-Gruppe	4-ABP (pg/g Hb)	Patient	Diagnose-Gruppe	4-ABP (pg/g Hb)
131	1	45,65	137	6	136,27
176	1	13,48	157	6	38,28
181	1	88,40	174	6	83,03
198	1	76,99	177	6	21,68
126	2	105,34	188	6	47,84
148	2	56,70	197	6	87,27
151	2	82,17	210	6	89,79
154	2	65,62	227	6	72,31
155	2	88,25	232	6	27,05
156	2	37,07	250	6	83,42
164	2	53,99	258	6	55,21
170	2	41,30	267	6	35,38
179	2	43,36	275	6	18,29
180	2	55,49	280	6	38,57
182	2	19,73	283	6	26,31
184	2	19,12	163	7	52,91
185	2	26,34	171	7	69,68
187	2	87,26	221	7	44,15
193	2	118,34	225	7	78,94
194	2	74,25	270	7	43,01
195	2	54,02	130	8	83,86
207	2	68,05	233	8	51,79
209	2	92,01	276	8	38,34
212	2	70,65	129	9	38,98
213	2	61,39	152	9	34,48
215	2	42,47	274	9	42,50
226	2	47,14			
230	2	35,35			
231	2	41,77			
238	2	70,77			
239	2	34,84			
242	2	81,18			
244	2	42,11			
249	2	41,52			
251	2	41,52			
252	2	72,61			
253	2	31,51			
257	2	40,84			
260	2	69,13			
265	2	37,32			
266	2	36,11			
268	2	27,84			
271	2	35,01			
281	2	19,32			
183	3	19,52			
240	3	37,06			
241	3	50,63			
272	3	57,16			
136	4	24,85			
138	4	76,33			
139	4	117,39			
144	4	88,76			
146	4	43,50			
150	4	37,92			
160	4	129,50			
175	4	49,62			
178	4	33,10			
189	4	94,08			
190	4	108,11			
206	4	99,58			
208	4	71,19			
214	4	47,92			
220	4	99,23			
245	4	51,74			
259	4	49,95			
269	4	53,56			
273	4	31,74			
282	4	61,99			

Tabelle 24: Einteilung in „Über-Gruppe 1“ (obere Atemwegs-Erkrankungen) und 2 (sonstige HNO-Erkrankungen) unter Berücksichtigung der 4-ABP-Hämoglobin-Addukte

Danksagung

Für die gute wissenschaftliche Betreuung, ihre Hilfsbereitschaft und dafür, dass sie sich bei aktuell aufgetretenen Problemen spontan immer etwas Zeit nahm, aber natürlich auch für ihre Korrekturen und Tips möchte ich Frau Prof. Dr. H. Stopper danken.

Mein Dank gilt auch Frau Dr. I. Zwirner-Baier, die mir über einen großen Zeitraum mit Rat und auch mit Tat zur Seite stand, mir wertvolle Anregungen gab und viel Zeit für das Korrekturlesen opferte.

Priv.-Doz. Dr. med. G. Baier danke ich ebenfalls für die zahlreichen Korrekturen und die Gesamtbetreuung der Arbeit über den letzten Endes doch sehr langen Zeitraum.

Ein großes „Danke schön“ geht außerdem an die „Arbeitsgruppe Stopper“, v. a. an Herrn M. Kessler und Frau M. Senger, sowie an Frau P. Grünsfelder und die Allergie-Abteilung der HNO-Uniklinik.

Mein Dank gilt auch meinem Bruder Thomas, den es viel Zeit und Mühe kostete, mir bei der Lösung von Computer-Problemen zur Seite zu stehen.

Besonders danken möchte ich meiner Familie und Matthias Schonunger, da sie mich in dieser oft nicht ganz einfachen Zeit ertragen und unterstützt haben.

Lebenslauf

Persönliche Daten: Monika Sabine Haake

geboren am 05.05.1978 in Bad Kreuznach

Schulbildung:

1984-1988 Grundschule Sobernheim
1988-1991 Staatliches Gymnasium Sobernheim
1991-1997 Gymnasium Dinkelsbühl, Abitur mit der Note 1,2

Studium:

10/1997 Beginn des Studiums der Humanmedizin
 an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
09/1999 Ärztliche Vorprüfung mit der Note gut (2,33)
08/2000 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit der Note befriedigend
03/2003 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit der Note gut (1,66)
05/2005 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit der Note sehr gut
 Ärztliche Prüfung mit der Gesamtnote gut (1,66)

Praktisches Jahr:

04/2003-08/2003 Kinderheilkunde an der Universitäts-Kinderklinik Würzburg
04/2004-10/2004 Innere Medizin an der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
10/2004-01/2005 Chirurgie an der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg

Approbation:

seit 09.05.2005 Approbation als Ärztin

Zell am Main, im Mai 2005