

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten  
der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. Rudolf Hagen

**Bedeutung des Passivrauchens für Erkrankungen der oberen Atemwege  
und für die gentoxische Belastung von Kindern**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Corinna Ilse Roberta Siegel (geb. Kopp)  
aus München

Würzburg, November 2006

**Referent:** Priv.-Doz. Dr. Gerald Baier

**Koreferentin:** Prof. Dr. Helga Stopper

**Dekan:** Prof. Dr. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:** 30. März 2007

Die Promovendin ist Ärztin

<b>1.</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Tabakkonsum und gesundheitliche Konsequenzen.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2</b>	<b>Chemie des Tabakrauches.....</b>	<b>4</b>
<b>1.3</b>	<b>Passivrauchen und seine Auswirkung bei Kindern.....</b>	<b>7</b>
<b>1.4</b>	<b>Biomonitoring und Methoden .....</b>	<b>9</b>
<b>1.5</b>	<b>Ziel.....</b>	<b>17</b>
<b>2.</b>	<b>METHODEN UND MATERIAL .....</b>	<b>18</b>
<b>2.1</b>	<b>Patienten-/Untersuchungsgruppe .....</b>	<b>18</b>
<b>2.2</b>	<b>Fragebogen (Datenerhebung und Auswertung).....</b>	<b>18</b>
<b>2.3</b>	<b>Human-Biomonitoring .....</b>	<b>20</b>
<b>2.4</b>	<b>Biochemische Methoden/Verfahren .....</b>	<b>21</b>
2.4.1	Biomarker: Hämoglobinaddukte.....	21
2.4.1.1	<i>Gewinnung von Hämoglobin.....</i>	21
2.4.1.2	<i>Probenaufarbeitung .....</i>	21
2.4.1.2.1	<i>Alkalische Hydrolyse.....</i>	21
2.4.1.2.2	<i>Festphasenextraktion.....</i>	22
2.4.1.2.3	<i>Derivatisierung, Einengung und Aufnahme der Proben.....</i>	22
2.4.1.3	<i>GC/MS-Analyse .....</i>	22
2.4.1.3.1	<i>Tag-zu-Tag-Empfindlichkeit .....</i>	22
2.4.1.3.2	<i>GC/MS-Bedingungen.....</i>	23
2.4.1.3.3	<i>Single Ion Monitoring (SIM) .....</i>	24
2.4.1.4	<i>Quantifizierungsberechnung.....</i>	25
2.4.2	Biomarker: Cotinin .....	26
<b>2.5</b>	<b>Geräte und Chemikalien.....</b>	<b>27</b>
2.5.1	Substanzen.....	27
2.5.2	Chemikalien .....	27
2.5.3	Säulen.....	27
2.5.4	Testkit .....	27
2.5.5	Geräte .....	28

<b>3.</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>29</b>
<b>3.1</b>	<b>Biomonitoring</b> .....	<b>29</b>
3.1.1	GC/MS-Analyse .....	29
3.1.2	Hämoglobinadduktspiegel.....	32
3.1.3	Graphische Darstellungsweise: Box-Whisker-Plots .....	34
3.1.4	Unterteilung Nichtraucher-/Raucherhaushalt .....	35
3.1.4.1	<i>Vergleich nach Altersklassen</i> .....	36
3.1.4.2	<i>Vergleich nach Geschlecht</i> .....	37
3.1.4.3	<i>Vergleich von Geschwisterpaaren</i> .....	38
3.1.4.4	<i>Vergleich nach Kraftstoffart/elterliches Kfz</i> .....	39
3.1.4.5	<i>Vergleich nach Wohnort/Aufenthaltsdauer im Straßenverkehr</i> ...	40
3.1.4.6	<i>Vergleich nach bestimmten Ernährungsgewohnheiten</i> .....	42
3.1.5	Unterteilung nach Rauchgewohnheiten der Eltern.....	43
3.1.5.1	<i>Vergleich nach der Anzahl täglich konsumierter Zigaretten</i> .....	43
3.1.5.2	<i>Vergleich nach im Haushalt rauchenden Personen</i> .....	44
3.1.5.3	<i>Vergleich nach überwiegendem Ort des Zigarettenkonsums</i> .....	45 <sup>^</sup>
<b>3.2</b>	<b>Allergien, Atemwegs- und Hauterkrankungen</b> .....	<b>46</b>
3.2.1	Allergien .....	46
3.2.2	Lungen- und Bronchialerkrankungen .....	47
3.2.3	Hauterkrankungen (Neurodermitis).....	47
<b>3.3</b>	<b>Fragebogenanalyse</b> .....	<b>48</b>
3.3.1	Subjektive Beschwerdesymptomatik.....	48
3.3.2	Nahrungsmittel-Unverträglichkeit .....	52
3.3.3	Hyperreagibilität nach Insektenstich .....	52

3.3.4	Allergien .....	53
3.3.4.1	Art der Allergien (Einfach-, Mehrfach-, Milbenallergie).....	54
3.3.4.2	Vergleich nach Alter und Geschlecht .....	55
3.3.5	Hals-, Nasen- und Ohrenerkrankungen oder -Operationen .....	56
3.3.6	Lungen- und Bronchialerkrankungen .....	59
3.3.6.1	Vergleich nach Alter .....	60
3.3.6.2	Vergleich nach Geschlecht .....	62
3.3.7	Hautkrankheiten.....	63
3.3.8	Stillgewohnheiten und -dauer.....	64
3.3.8.1	Allergische Erkrankungen (Allgemein) .....	64
3.3.8.2	Lungen- und Bronchialerkrankungen .....	65
3.3.8.3	Neurodermitis.....	66
3.3.9	Rauchgewohnheiten der Eltern.....	67
3.3.9.1	Vergleich nach der Anzahl täglich konsumierter Zigaretten .....	67
3.3.9.1.1	Allergische Erkrankungen (Allgemein) .....	67
3.3.9.1.2	Lungen- und Bronchialerkrankungen .....	68
3.3.9.1.3	Hauterkrankungen (Neurodermitis).....	69
3.3.9.2	Einteilung nach der im Haushalt rauchenden Person .....	70
3.3.9.2.1	Allergische Erkrankungen (Allgemein) .....	70
3.3.9.2.2	Lungen- und Bronchialerkrankung .....	71
3.3.9.2.3	Hauterkrankungen (Neurodermitis).....	72
3.3.9.3	Einteilung nach dem Ort des Zigarettenkonsums .....	73
3.3.9.3.1	Allergische Erkrankungen (Allgemein) .....	73
3.3.9.3.2	Lungen- und Bronchialerkrankungen .....	74
3.3.9.3.3	Hauterkrankungen (Neurodermitis).....	75
<b>4.</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>76</b>
<b>4.1</b>	<b>Biochemisches Effektmonitoring .....</b>	<b>76</b>
<b>4.2</b>	<b>Allergien, Atemwegs- und Hautkrankheiten .....</b>	<b>80</b>
<b>4.3</b>	<b>Fragebogenanalyse .....</b>	<b>81</b>
<b>4.4</b>	<b>Bedeutung des Passivrauchens für das kindliche Risiko.....</b>	<b>84</b>
<b>4.5</b>	<b>Prävention .....</b>	<b>85</b>

<b>5.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>87</b>
<b>6.</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>90</b>
<b>7.</b>	<b>LITERATUR .....</b>	<b>95</b>

# **1. EINLEITUNG**

## **1.1 Tabakkonsum und gesundheitliche Konsequenzen**

Der Zigaretten- und Tabakkonsum wird als Folge eines seit Mitte des 19. Jahrhunderts weit verbreiteten und hohen Verbrauchs von Zigaretten in Industrieländern zunehmend als das bedeutendste einzelne Gesundheitsrisiko sowie als führende Ursache frühzeitiger Sterblichkeit beurteilt [DKFZ 2003].

Statistiken zufolge sterben allein in Deutschland 110.000 bis 140.000 Personen jährlich an den unmittelbaren Folgen des Tabakkonsums [DKFZ 2003, Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit 2004]. Im Dezember 2005 hat das Deutsche Krebsforschungszentrum Heidelberg (DKFZ) neue Zahlen veröffentlicht, die erstmals die Gesamtopferzahl durch Passivrauchen für Deutschland wissenschaftlich verbürgt ausweisen. Den konservativen Berechnungen der Koautoren der Studie, der Epidemiologen Prof. Dr. Ulrich Keil der Universität Münster und Prof. Dr. Heiko Becher der Universität Heidelberg zufolge versterben derzeit jährlich mehr als 3300 Nichtraucher an den Folgen des Passivrauchens. Der Hauptanteil ist mit ca. 65%, entsprechend 2148 Todesfällen pro Jahr, auf die passivrauchbedingte koronare Herzkrankheit zurückzuführen, rund 23 Prozent (774 Todesfälle) versterben an Schlaganfall. 263 Todesfälle sind durch Lungenkrebs, 56 durch chronisch obstruktive Lungenerkrankungen zu verzeichnen. Etwa 60 Säuglinge versterben im ersten Lebensjahr aufgrund häuslicher sowie vorgeburtlicher Tabakrauchbelastung [DKFZ 2005]. Die Ausgaben für tabakkonsumbezogene Gesundheitsleistungen in Deutschland haben sich bereits Anfang der Neunzigerjahre auf nahezu 17,5 Milliarden Euro bzw. rund 1 Prozent des Bruttoinlandsproduktes belaufen [Welte R et al. 2000].

Gemäß neueren Befragungen zum Rauchverhalten sind in der Altersklasse der 20- bis 50-Jährigen in Deutschland ca. 30% der Frauen und 40% der Männer Raucher (Global: 34% Frauen, 70% Männer) [Dekant W et al. 2001, Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit 2004]. Vor allem

bei Mädchen und jungen Frauen ist der Tabakkonsum im vergangenen Jahrzehnt deutlich angestiegen, wobei bei den 18- bis 19-Jährigen nahezu jede zweite Frau raucht und in der Altersgruppe der 20- bis 39-Jährigen der Anteil der Raucherinnen bei rd. 40% liegt [DKFZ 2003]. Die Raucherquote bei Frauen im gebärfähigen Alter ist entsprechend hoch. Rund 20% aller Schwangeren sowie ca. 30% der Mütter mit Kindern unter einem Jahr bzw. 42% der Mütter mit Kindern bis zu einem Alter von 5 Jahren rauchen [Helmert U et al. 1998].

Bei in Deutschland weitgehend stagnierenden Raucherquoten in der Gesamtbevölkerung (rd. 19 Millionen erwachsene Raucher, d.h. 35% der Erwachsenenbevölkerung) und einem mit lediglich 0,7 Prozentpunkten erhöhten Nichtraucheranteil ist der Nichtraucheranteil bei Frauen leicht rückläufig [Junge B, Nagel M 1999, Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit 2004, Statistisches Bundesamt 2003]. Insbesondere in den neuen Bundesländern sind die Raucheranteile bei Frauen deutlich angestiegen [Junge B, Nagel M 1999].

Das in Tabakprodukten enthaltene Nikotin wird psychopharmakologisch und lernpsychologisch inzwischen als stark suchterzeugend eingestuft [US Department of Health and Human Services 1988]. Ausgehend von Klassifizierungen der WHO wird bei ca. 70 bis 80% aller Raucher von einer Tabakabhängigkeit ausgegangen [Batra A, Fagerström KO 1997], 15% aller Raucher werden als starke Raucher (mit einem Konsum von 20 oder mehr Zigaretten pro Tag) eingestuft [Statistisches Bundesamt 2001].

Der Tabakkonsum wird als eine bedeutsame Ursache von mehr als 40, zum Teil schwerwiegenden und tödlich verlaufenden Krankheiten beurteilt. Rauchen wird als bedeutsamster einzelner Risikofaktor für eine Reihe weit verbreiteter chronischer Erkrankungen angesehen, insbesondere für chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD)/-emphyseme und Bronchitis, Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie Krebskrankheiten [DKFZ 2002].

Statistiken zufolge sind 70-90% der durch Lungenkrebs bedingten Todesfälle auf Tabakkonsum zurückzuführen [Keseberg U 2000]. Auch Krebsentstehun-



gen im Mund-, Nasen- und Rachenraum, in Kehlkopf, Speiseröhre sowie in Magen, Bauchspeicheldrüse, Leber und Niere wie auch in Harnblase und Gebärmutterhals werden in ursächlichem Zusammenhang zum Tabakkonsum gesehen [DKFZ 2002].

In Verbindung mit anderen Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen, Übergewicht und Stress erhöht sich die Gefahr von Herz-Kreislauf-Krankheiten wie koronare Herzkrankheiten, Myokardinfarkte, Schlaganfälle, Aortenaneurysmen und obstruktive Gefäßerkrankungen um ein Vielfaches [Dekant W et al. 2001].

## 1.2 Chemie des Tabakrauches

Beim Rauchen wird zwischen dem heißeren Hauptstromrauch (bis 900 °C), d.h. dem vom Rauchenden unmittelbar durch das Ziehen an der Zigarette eingeatmeten Rauch, und dem sog. Nebenstromrauch (bis 650 °C), der durch das Glimmen der Zigarette zwischen den Zügen am Glutkegel der Zigarette freigesetzt wird, unterschieden [Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit 2004, Keseberg U 2000] (Abb.1).

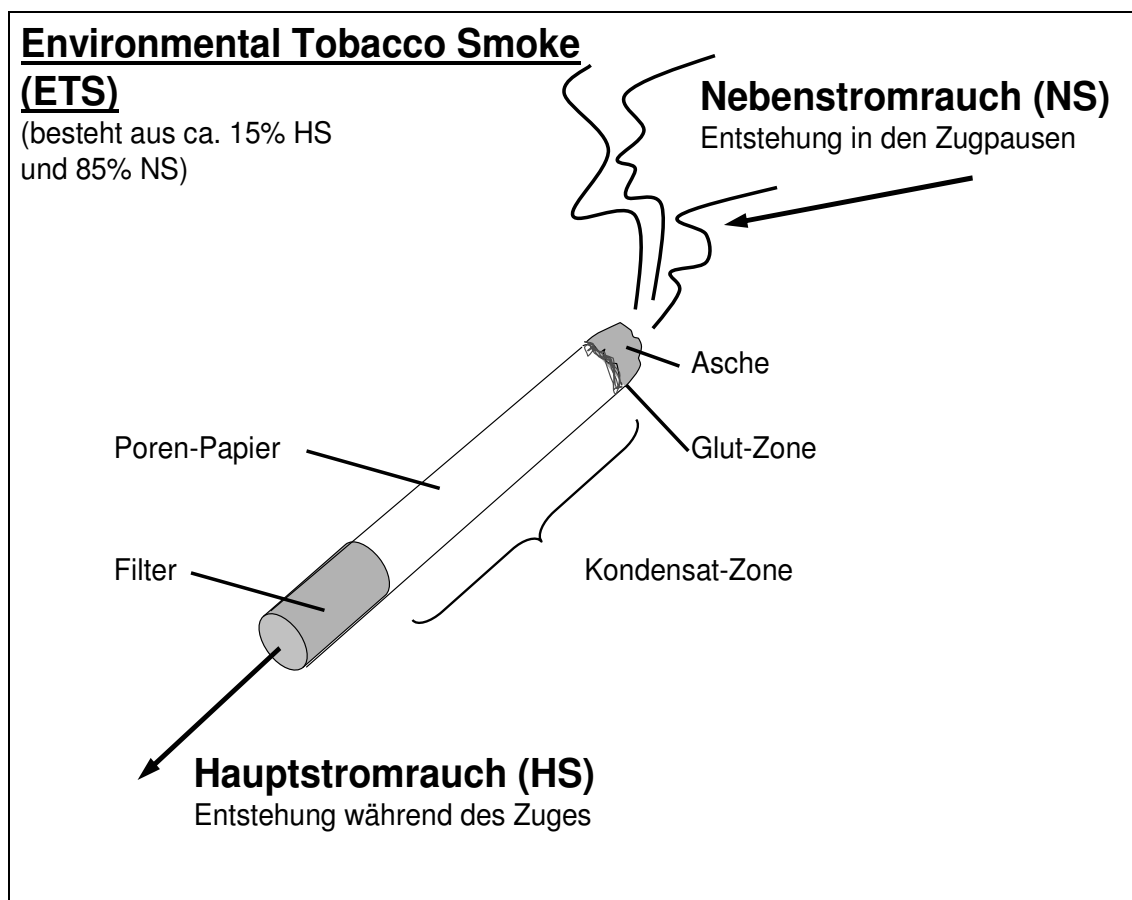


Abb.1: Schema einer brennenden Zigarette.

Die bei der Verbrennung des Tabaks entstehenden bzw. freigesetzten flüchtigen und partikelförmigen Substanzen in Haupt- und Nebenstrom sind qualitativ identisch, unterscheiden sich jedoch quantitativ aufgrund unterschiedlicher Verbrennungstemperaturen [Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Le-

bensmittelsicherheit 2004]. Die Konzentrationen der Stoffe im Nebenstromrauch ist in der Regel höher als derjenigen im Hauptstromrauch [Dekant W et al. 2001] (Tab.1). Der Nebenstromrauch wird in der Raumluft zwar stark verdünnt und verändert sich zum Teil in seinen physikalischen und chemischen Eigenschaften, allerdings ist die Verweildauer einzelner Komponenten des Tabakrauchs und die Halbwertszeit von Partikeln und gasförmigen Bestandteilen in der Raumluft zum Teil beträchtlich. Schadstoffbelastete Partikel lagern sich unter anderem in der Kleidung und an Wänden, Vorhängen, Teppichen und Polstermöbeln ab; Innenräume werden hierdurch zur gegebenenfalls dauernden Expositionsquelle für im Tabakrauch enthaltene Schadstoffe [DKFZ 2003].

Im Tabakrauch konnten bisher ca. 4.800 Substanzen identifiziert werden, 69 von ihnen sind anerkannte Kanzerogene, eine Vielzahl toxisch oder hoch reaktiv [Richer E, Scherer G 2004].

Neben Nikotin sind im Tabakrauch verschiedene gasförmige Verbindungen mit akut schleimhautreizender Wirkung auf Augen und Atemwege (Formaldehyd, Acrolein, Ammoniak) enthalten, des Weiteren auch einige Atemgifte, darunter Kohlenmonoxid (CO) und Blausäure (HCN). Als karzinogene Verbindungen konnten u.a. tabakspezifische Nitrosamine (NNK), polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK), wie z.B. Benz(a)pyren, aromatische Amine (z.B. 4-ABP) und Schwermetalle wie As, Cd, Cr identifiziert werden [Dekant W et al 2001] (Tab.1).

	Hauptstrom (µg/Zigarette)	Nebenstrom/Hauptstrom
4-Aminobiphenyl	0,003-0,005	31
Acetaldehyd	500-1200	keine Angabe
Aceton	100-250	2-5
Acrolein	60-100	8-15
Ameisensäure	210-490	1,4-1,6
Ammoniak	50-130	3,5-5,1
Anilin	0,36	29,7
Benz(a)anthrazen	0,003-0,05	2,7
Benzo(a)pyren	0,038	2,1-3,5
Benzol	12-48	5-10
1,3-Butadien	69	3-6
Cadmium	0,1-0,12	3,6-7,2
Cyanwasserstoff	400-500	0,1-0,25
Diethylnitrosamin	0,025	<40
Dimethylamin	7,8-10	3,7-5,1
Dimethylnitrosamin	0,01-0,04	20-100
Essigsäure	330-810	1,9-3,6
Ethylmethylnitrosamin	0,001-0,002	10-20
Formaldehyd	70-100	0,1-50
Hydrazin	0,32	3
Kohlenmonoxid	13000-22000	2,5-4,7
Kohlenoxidsulfid	12-42	0,03-0,13
Methylamin	11-29	4,2-6,4
Methylchlorid	150-600	1,7-3,3
2-Naphthylamin	0,001-0,022	30
Nickel	0,02-0,08	12-31
Nikotin	1330-1830	2,6-3,3
Nitrosopyrrolidin	0,006-0,03	6-30
Pyridin	16-40	6,5-20
Stickstoffmonoxid	100-600	4-10
2-Toluidin	0,03-0,2	19
Toluol	100-200	5,6-8,3

Tab.1: Wichtige Verbindungen im Tabakrauch und ihr Vorkommen im Haupt- und Nebenstromrauch (IARC 1986; US-EPA 1993; Quelle: Dekant W et al. 2001).

### 1.3 Passivrauchen und seine Auswirkung bei Kindern

Während bis Mitte der 80er-Jahre das Passivrauchen in der Öffentlichkeit – nicht zuletzt auch von der Tabakindustrie propagiert – als gesundheitlich weitgehend harmlos galt und auch in medizinischen Kreisen lange Zeit als ziemlich unproblematisch erachtet wurde, wird neben dem Gesundheitsrisiko für den Raucher zunehmend auch die Tabakrauchbelastung von Nichtrauchern (sog. Passivrauchen) als Gesundheitsrisiko erkannt [Vuillème P 2004, Neuberger M 2003].

Passivrauchen (auch „ETS“ – „**environmental tobacco smoke**“) als Aufnahme von tabaktypischen Schadstoffen des Haupt- und Nebenstromrauches aus der Raumluft stellt inzwischen anerkanntermaßen die bedeutendste Quelle von Luftverschmutzung in Innenräumen dar [DKFZ 2003].

Wenngleich rund zwei Drittel der Bevölkerung Nichtraucher sind, nehmen Millionen Nichtraucher die im Tabak enthaltenen Schadstoffe täglich im Haushalt bzw. in der Wohnung, in öffentlichen Einrichtungen oder am Arbeitsplatz auf.

Repräsentativ erhobenen Daten aus dem Jahr 1998 zufolge sind in Deutschland 55% aller Nichtraucher Tabakrauch ausgesetzt, wobei rund 20% aller Nichtraucher über Belastungen am Arbeitsplatz berichten. Tabakrauchbelastungen im häuslichen Bereich wurden von 13% der Nichtraucher angegeben, Belastungen mit Tabakrauch andernorts von 43% [Junge B 2001]. Insbesondere aber Kinder sind in der Regel mangels Vermeidbarkeit verrauchter Umgebung dem Tabakrauch weitgehend schutzlos ausgesetzt [Brenner H, Mielck A 1993], die pränatal unfreiwillige Exposition gegenüber Tabakrauch durch aktiv/passiv rauchende Mütter eingeschlossen [Thefeld W 2002, Bundesministerium für Gesundheit 1997].

Die ursächliche Beteiligung des Passivrauchens für eine Reihe von Krankheiten und Todesursachen wurde anhand zahlreicher Studien untersucht und gilt zum Teil als bereits nachgewiesen, unter anderem für Lungenkrebs [EPA 1993, Wichmann HE et al. 1999], akute und chronische Herzkrankheiten [Law MR,

Wald NJ 2003], Schlaganfälle [Bonita R et al. 1999] sowie akute und chronische respiratorische Symptome bei Erwachsenen und Kindern [Law MR, Hackshaw AK 1996, Janson C et al. 2001, Cook GC, Strachan DP 1999]. Neben einem erhöhten Risiko unterer Atemwegserkrankungen wie Lungenentzündung, Bronchitis und Bronchiolitis [Strachan DP, Cook DG 1997] wurde als Folge von Passivrauchexposition bei Kindern eine Zunahme akuter und chronischer Atemwegssymptome (Husten, pfeifende Atemwegsgeräusche, Atemnot etc.) und Asthma [Cook DG, Strachan DP 1997, Ehrlich RI et al. 1996] verzeichnet sowie auch häufiger akute und chronische Mittelohrentzündungen [Adair-Bischoff CE, Sauve RS 1998, Strachan DP, Cook DG 1998a] diagnostiziert. Bei Ungeborenen wird mütterliches Rauchen für 15% aller Frühgeburten, sowie 20-30% aller Fälle von geringerem Geburtsgewicht verantwortlich gemacht. Darüber hinaus erhöht es die gesamte perinatale Sterblichkeit um 150% [Andres RL, Day MC 2000]. Das Risiko des plötzlichen Kindstodes (SIDS) steigt im Vergleich zu rauchfreien Haushalten um das 2fache an [Anderson HR, Cook DG 1997].

Tabakrauch bzw. Passivrauchen als bedeutendste Quelle vermeidbarer Schadstoffbelastungen wurde in einer Vielzahl von Studien – unabhängig von weiteren Faktoren – als wichtiger Risikofaktor für die kindliche Gesundheit nachgewiesen. Dies auch vor dem Hintergrund, dass Kinder sich nicht oder nur bedingt den Schadstoffbelastungen entziehen und Art und Umfang der Schadstoffexposition in der Regel nicht beeinflussen können. Zusammenhänge zwischen Tabakrauchbelastung und Erkrankungen, der Höhe elterlichen Tabakkonsums und diversen Erkrankungsrisiken und -ausprägungen gelten zwischenzeitlich als nachgewiesen.

Hinsichtlich eines kausalen Zusammenhangs zwischen der kindlichen Tabakrauch-Exposition und der Entstehung allergischer Erkrankungen existieren bislang noch kontroverse Daten [Strachan DP, Cook DG 1998b], wobei sich Hinweise mehren, dass einer vermehrten Passivrauchexposition ausgesetzte Kinder eine erhöhte Allergiebereitschaft zeigen.

## 1.4 Biomonitoring und Methoden

Schädliche oder toxische Einflüsse auf den Menschen (sog. äußere Belastungen) werden zum Schutz der menschlichen Gesundheit durch Feststellung wie auch Kontrolle der Konzentrationen (z.B. in mg/m<sup>3</sup>, mg/l) chemischer Stoffe in der Umwelt gemessen („Umwelt-Monitoring“). Im Falle quantitativ nachweisbarer Beziehungen zwischen äußerer Exposition und Gesundheitsgefährdung werden in der Regel präventive Schutzmaßnahmen in Form der Festlegung maximal duldbarer Konzentrationen (Grenzwerte) ergriffen (z.B. MAK-Werte/Arbeitsplatz, Feinstaubausstoß/Ballungszentren).

Das „Human-(Bio) Monitoring“ (auch: „biological monitoring“) vervollständigt die im „Umwelt-Monitoring“ erhobenen Daten zur äußeren Exposition. Dabei werden die Konzentrationen der in den menschlichen Organismus aufgenommenen Fremdstoffe und deren Stoffwechselprodukte/Metaboliten bestimmt (Messung der inneren Exposition/der aufgenommenen Schadstoffdosis, sog. „Belastungsmonitoring“). Das Belastungsmonitoring dient somit als Maß für die aufgenommene Schadstoffdosis (über alle Aufnahmepfade) und spiegelt individuelle Besonderheiten des Fremdstoffes im menschlichen Organismus (Aufnahme, Speicherung, Verteilung, Metabolisierung und Elimination/Ausscheidung) als relevante Faktoren für die Einschätzung der toxischen Gefährlichkeit wider.

Anknüpfend an die Bestimmung der Konzentration von Fremdstoffen (Schadstoffen/Metaboliten) im Körper (d.h. der inneren Belastung/Schadstoffdosis) werden im Rahmen des sog. „Effekt-Monitorings“ Interaktionen, Reaktionen und gegebenenfalls Mutationen der Fremdstoffe (z.B. Abweichungen biologischer Messgrößen von der Norm, Reaktionsprodukte mit Biomaterialien) im Körper untersucht und gemessen (sog. innere Beanspruchung).

Das „biochemische Effekt-Monitoring“ beinhaltet die quantitative Erfassung von Interaktion (Reaktionen und Wechselwirkungen) von Fremdstoffen mit bestimmten Zielgeweben und -strukturen (z.B. Proteinen, DNA oder RNA).

Das „biologische Effekt-Monitoring“ untersucht Schädigungen sowie Auswirkungen auf die Zielgewebe/-strukturen (z.B. Chromosomenveränderungen, Mutationen, veränderte Genexpressionen) unter anderem mit dem Ziel der Ermittlung biologisch wirksamer Dosen („Target-Dosis-Konzept“) (Abb. 2).

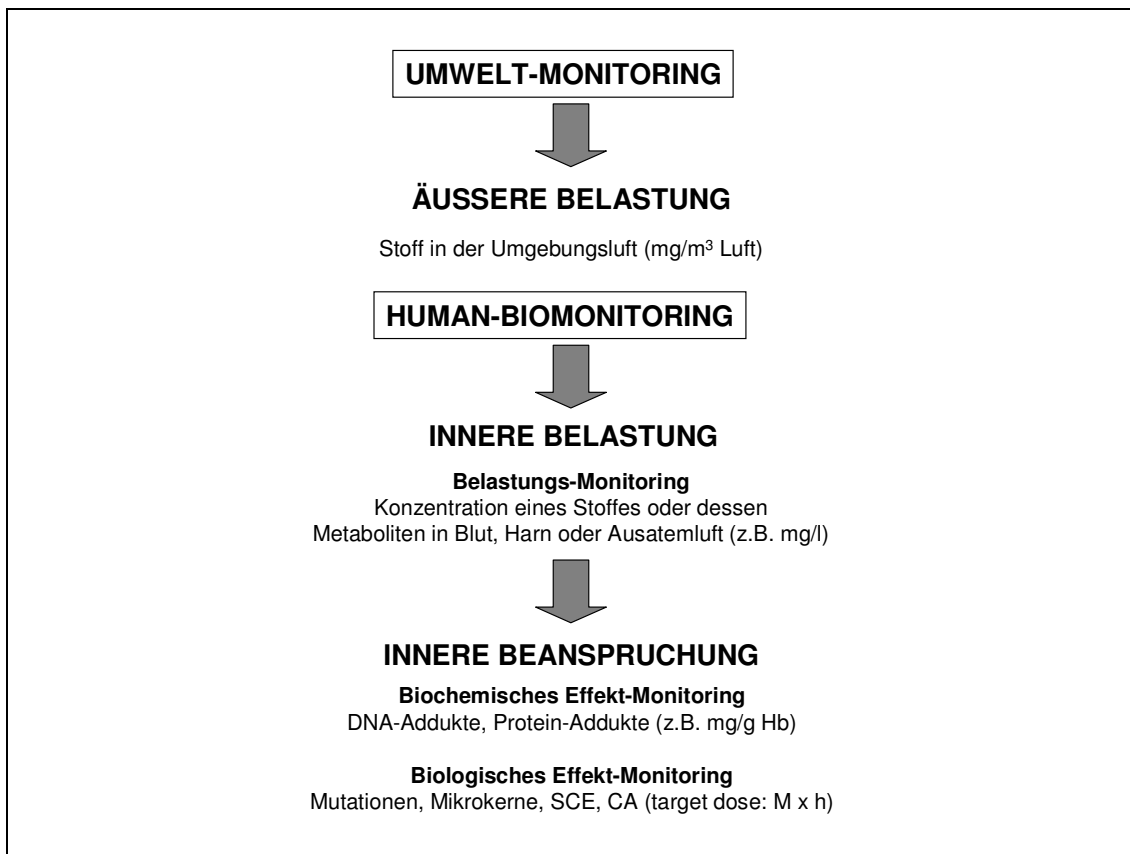


Abb. 2: Expositionskontrolle durch Monitoring (modifiziert nach HG Neumann; Lehrbuch der Toxikologie: Biomonitoring).

Äußere und innere Expositionen werden insoweit als Belastung angesehen, aus denen – teils durch individuelle Rahmenbedingungen modulierbare – biochemische und biologische Effekte als Beanspruchung resultieren. Die durch die Bestimmung von Beziehungen zwischen Exposition, Beanspruchungsparametern und Gesundheitsschäden gewonnenen Daten werden zunehmend für die Bewertung von Umweltproblemen und anknüpfend hieran für die Festlegung von Umweltstandards im Rahmen von Umwelttoxikologie, Umweltmedizin, Umweltepidemiologie und Umweltpolitik herangezogen [Neumann HG 2004].



## **Methoden**

Der Nachweis im Körper aufgenommener Fremdstoffe ist in einer möglichst leicht zugänglichen Matrix durchzuführen, wobei eine Gewinnung mit möglichst geringem Aufwand und in für die Probanden zumutbarer Weise erfolgen sollte.

Die Auswahl des Biomonitoring-Parameters hat sich an der spezifisch toxischen Wirkung des Fremdstoffes zu orientieren und muss unter Beachtung von Halbwertszeiten eine Expositionsabschätzung ermöglichen [Umweltmedizinische Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. 2004].

Neben chemisch-analytischen Methoden kommen insbesondere auch molekularbiologische Techniken zur Qualifizierung und Quantifizierung von Expositionen zum Einsatz. Die dabei erfassten Messgrößen werden als sog. Biomarker bezeichnet und können als Dosimeter in Dosis-Wirkungsbeziehungen verwendet werden [Dehnen W, Unfried K 2002].

### **Biochemisches Effekt-Monitoring (chemisch-analytische Methoden)**

#### Hämoglobin-Bindung

Soweit ein reaktiver Fremdstoff mit Aminosäurebestandteilen des Hämoglobins (z.B. mit Cystein, Histidin oder N-terminalem Valin) reagiert, erfolgt eine Adduktbildung mit Hämoglobin.

Zur Messung der inneren Beanspruchung durch einen Fremdstoff wird das aus Vollblut isolierte Hämoglobin hydrolysiert und der zu bestimmende Stoff als Spaltprodukt abgetrennt, angereichert und mittels Gaschromatographie/Massenspektrometrie quantitativ (Addukte/Menge der gebildeten Reaktionsprodukte) bestimmt (Abb. 3).

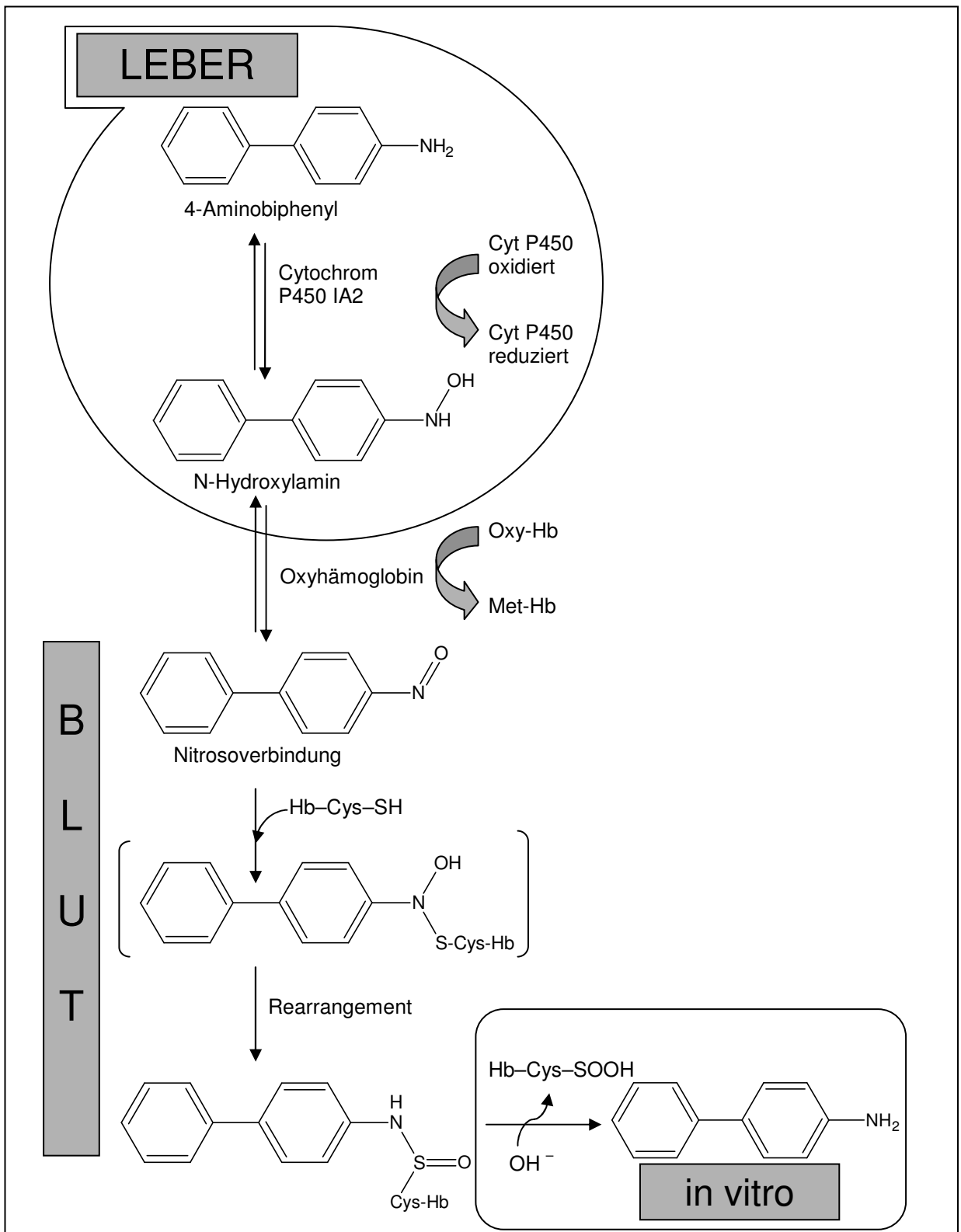


Abb. 3: Entstehung von Arylamin-Hämoglobin-Addukten am Beispiel des 4-Aminobiphenyls.

### Serumalbumin-Bindung

Alternativ zu Hämoglobin kann auch die Menge gebildeter Reaktionsprodukte mit Serumalbumin zur Messung der inneren Beanspruchung durch einen Fremdstoff ermittelt werden. Dabei entstehen bei bestimmten Substanzen, z.B. bei Aflatoxin B1-Epoxid, höhere Adduktspiegel, die ein gegebenenfalls empfindlicheres Monitoring ermöglichen.

### DNA-Addukte

Reaktive Stoffe gehen auch mit den Basen der DNA kovalente Bindungen ein, deren Addukte zur Messung der inneren Beanspruchung herangezogen werden können. Da kovalente Bindungen an die DNA häufig im Zusammenhang mit der Entstehung von Tumoren auftreten, wurden bereits zahlreiche Methoden zur Ermittlung von Expositionen gegenüber genotoxischen Umweltstoffen mit DNA-Addukten als Biomarker entwickelt.

Hierbei können Schäden an der DNA sichtbar gemacht werden, was diese Form der Adduktbildung zu einem ebenfalls geeigneten Biomarker macht. Als Quelle fungieren Leukozyten aus dem peripheren Blut. Der Nachweis gelingt mit immunologischen Methoden wie RIA oder ELISA, die jedoch weitgehend von der <sup>32</sup>P-Postlabeling-Methode abgelöst wurden.

## **Biologisches Effekt-Monitoring (molekularbiologische Methoden)**

### Schwesternchromatidaustausch (SCE)

Beim Schwesternchromatidaustausch wird der reziproke Austausch zwischen Schwesterchromatiden untersucht (SCE-Test).

Als Quelle dienen Lymphozyten im peripheren Blut, die mit Bromdesoxyuridin (BrdU) inkubiert werden. Während der folgenden Replikationsphasen wird BrdU anstelle des Thymins eingebaut. Fluoreszierende Farbstoffe dienen dazu, in der zweiten Metaphase diesen Einbau sichtbar zu machen und damit den Austausch zwischen den Schwesterchromatiden anhand des Farbwechsels innerhalb der Chromosomen kenntlich zu machen.

Als normale Austauschrate werden 7 bis 10 SCE/Zelle angesehen, während der Austausch bei genotoxischen Expositionen ausgesetzten Zellen zunimmt. Der SCE-Test ist daher als äußerst sensibler Parameter im biologischen Effekt-Monitoring zu beurteilen.

#### Mikrokerne (MN)

Mikrokerne sind chromatinhaltige Strukturen im Cytoplasma der Zellen, die zur einen Hälfte azentrische Chromosomenfragmente, zur anderen ganze Chromosomen enthalten. Definitionsgemäß besteht zwischen ihnen und dem Zellkern keine Kern-Plasmabrücke und ihre Größe umfasst dabei weniger als ein Drittel der Zellkerngröße. Spontan werden 3 bis 23 Mikrokerne pro 1000 Zellen beobachtet.

Bei Exposition gegenüber genotoxischen Substanzen nimmt die Zahl der Mikrokerne zu, was Ursache für die Etablierung als Biomarker auch für Tabakrauch-Expositionen ist.

Methodisch werden periphere Lymphozyten mittels Phytohämagglutinin zur Zellteilung angeregt und durch Zugabe des Cytokineseinhibitors Cytochalasin B während ihrer Zellteilung arretiert. Ausgezählt und untersucht werden mindestens 1000 doppelkernige Zellen auf die Anwesenheit von Mikrokernen.

#### Comet-Assay (Einzelzell-Gel-Elektrophorese, SCGE)

Im Comet-Assay werden DNA-Einzel- und Doppelstrangbrüche in einzelnen Zellen detektiert. Hierfür werden periphere Lymphozyten in Agarose eingebettet, lysiert und einer Mikroelektrophorese unterworfen. Ihrer Ladung und Größe entsprechend wandern DNA-Bruchstücke aus der Zelle aus und bilden einen sogenannten Kometenschweif. Mittels interkalierender DNA-Farbstoffe (z.B. Ethidiumbromid) kann der Kometenschweif sichtbar gemacht werden. In die Auswertung gehen die Länge des Kometenschweifs sowie die in ihm enthaltene DNA-Menge ein [Neumann HG 2004].

## **Analysematerial/Biomarker für die ETS-Exposition**

Die Risikobeurteilung der Exposition gegenüber Tabakrauch (ETS-Exposition) im Rahmen des Human-Biomonitoring durch Feststellung von innerer Belastung (Belastungs-Monitoring) und innerer Beanspruchung (biochemisches/biologisches Effekt-Monitoring) erfordert neben geeignetem biologischem Untersuchungsmaterial [Umweltmedizinische Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. 2004] als Beurteilungsmaßstab einen effizienten und aussagekräftigen Biomarker.

Neben Harn und Ausatemluft kommt im Allgemeinen insbesondere Blut für eine Expositionskontrolle als Analyse-/Untersuchungsmaterial in Betracht. Die meisten (auf beliebigem Wege) aufgenommenen Stoffe können im Blut, das individuell wenig verschieden ist, nachgewiesen werden. Trotz der Notwendigkeit einer invasiven Probeentnahme, der raschen Veränderung des Probenmaterials (z.B. Gerinnung, Hämolyse) und der anspruchsvollen Probenaufbereitung ist Blut insoweit zur Expositionskontrolle besonders geeignet und spiegelt in der Regel sehr effizient die innere Belastung wider [Neumann HG 2004].

Für die ETS-Exposition sind 4-Aminobiphenyl-Hämoglobin-Addukte in einigen Studien bereits als effiziente Biomarker beschrieben worden [Hammond SK et al. 1993, Tang D et al. 1999]. Auch Cotinin als Hauptmetabolit des Nikotins wird als äußerst sensibler und spezifischer Marker für die Passivrauchexposition eingestuft [Benowitz NL 1990]. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von ca. 19 Stunden beschreibt Cotinin allerdings lediglich eine kurz zurückliegende Exposition und ist als Marker für eine Langzeit-Exposition weitgehend ungeeignet.

Die Addukte des im Tabakrauch enthaltenen, von der MAK-Kommission als humanes Kanzerogen eingestuften [DFG 1998], 4-Aminobiphenyls werden mit dem Abbau der Erythrozyten, deren Lebensdauer beim Menschen ca. 120 Tage beträgt, eliminiert. Die 4-Aminobiphenyl-Hämoglobin-Addukte spiegeln somit die Exposition über eine Dauer von drei bis vier Monaten wider und eignen sich insoweit im Besonderen als Marker für die Untersuchung einer Langzeit-ETS-Exposition im Rahmen eines biochemischen Effekt-Monitorings.

Die Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes empfiehlt vor diesem Hintergrund nachdrücklich den Einsatz von Hämoglobinaddukten als Effektbiomarker zum Nachweis von Gefahrstoffbelastungen und der Bewertung innerer Beanspruchung [Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes].

Biologisches Effekt-Monitoring zur Erfassung der gentoxischen Belastung durch Passivrauchen (z.B. Mikrokerntest, Schwesternchromatidaustausch und Comet-Assay) ist auf der Kaskade der Tumorentstehung dem Endpunkt zwar am nächsten anzusiedeln und repräsentiert direkt gentoxische Läsionen, war allerdings nicht zuletzt aufgrund der Komplexität der Mechanismen im Körper wie auch der Anforderungen an das Monitoring-Verfahren und die Ergebnisanalyse bisher lediglich eingeschränkt Gegenstand wissenschaftlicher Studien.

## 1.5 Ziel

Ziel der vorliegenden Arbeit ist, über die bisher bereits in zahlreichen Studien – auf Grundlage der äußeren Exposition durch Befragung der Eltern (insbes. zu Krankheiten, Symptomen, Veränderungen) – untersuchte Passivrauchbelastung von Kindern hinaus die innere Belastung und Beanspruchung im Rahmen eines biochemischen Effekt-Monitoring zu untersuchen sowie ausgehend hiervon Art, Umfang und Wahrscheinlichkeit einer Kausalität zwischen innerer ETS-Exposition und bestimmten Krankheitsbildern und -symptomen bzw. Risiken abzuleiten.

Durch Blutprobenentnahmen bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 2 und 16 Jahren erfolgte hierbei zunächst eine Bestimmung der inneren Beanspruchung durch Messung der in den Proben enthaltenen 4-Aminobiphenyladdukte. Begleitend erfolgte eine Erhebung zu gegebenenfalls ETS-relevanten Krankheitserscheinungen, Beschwerden und Erkrankungen der Kinder (mittels von den Eltern auszufüllenden Fragebögen), die anschließend in Beziehung zu den gewonnenen Messergebnissen gesetzt wurden.

## **2. METHODEN UND MATERIAL**

### **2.1 Patienten-/Untersuchungsgruppe**

Das untersuchte Patientenkollektiv setzt sich aus 211 Kindern (Probanden) der Altersklasse 2 bis 16 Jahre zusammen, die im Zeitraum 1999/2000 ambulant oder stationär in der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke der Julius-Maximilians-Universität Würzburg behandelt wurden.

Den Probanden wurde – nach erforderlicher schriftlicher Einverständniserklärung der Eltern – jeweils 5 ml heparinisiertes Vollblut entnommen, die Proben chiffriert und erst nach Vorliegen der biochemischen Messergebnisse decodiert. Den Eltern der Patienten wurde begleitend ein fünfseitiger umweltmedizinisch-allergologischer Fragebogen zur möglichst genauen und vollständigen Beantwortung ausgehändigt.

### **2.2 Fragebogen (Datenerhebung und Auswertung)**

Mit dem umweltmedizinisch-allergologischen Fragebogen wurden neben Patientenstatus, Krankheitserscheinungen, Beschwerden, Erkrankungen sowie Ernährung und Lebensgewohnheiten der Probanden insbesondere das Rauchverhalten von Eltern (und gegebenenfalls weiterer im Haushalt lebender Personen) sowie das Familien- und Wohnumfeld erhoben (vgl. Anhang).

In die Auswertung gingen Fragebögen zu 211 Probanden ein.

Ausgehend hiervon erfolgte, in Abhängigkeit vom Rauchverhalten der Eltern, eine Einteilung in die Gruppen nicht ETS-belastet (Eltern/-teil = Nichtraucher; n=89), ehemals ETS-belastet (Eltern/-teil = ehemalige/r Raucher; n = 17) und ETS-belastet (Eltern/-teil = aktive/r Raucher; n = 105).

Kinder, deren Eltern/-teil nach der Geburt länger als 3 Monate aktiv Tabak konsumiert haben, wurden bei Auswertung der Fragebögen (als ehemals ETS-belastet) der ETS-belasteten Gruppe zugeteilt, da eine bereits erfolgte Sensibi-



lisierung infolge ETS-Exposition hinsichtlich Allergieentstehung oder Erkrankungen der oberen Atemwege nicht ausgeschlossen werden konnte. Des Weiteren erfolgte eine Unterteilung nach Alter und Geschlecht (Tab. 2).

Zahl der untersuchten Kinder	nicht ETS-belastet	ETS-belastet
211	89	122

davon		
2-8 Jahre	59	60
9-16 Jahre	30	62

davon		
männlich	56	62
weiblich	33	60

Altersstruktur		
Altersspanne (Jahre)	2-16	2-16
Mittleres Alter (Jahre)	7,6	9,1

Tab. 2: Patientenkollektiv/Fragebogen.

Mittels Fragebogen wurden neben gegebenenfalls ETS-relevanten, subjektiv empfundenen Beschwerdesymptomen (z.B. häufiger Schnupfen, fieberhafte Erkältungskrankheiten, bronchiale Infekte) auch ärztlich diagnostizierte Erkrankungen (z.B. Allergien, chronische Bronchitis und Asthma, Neurodermitis) sowie Erkrankungen aus dem HNO-Bereich erfasst.

Zur Abschätzung der ETS-Exposition wurden detaillierte Fragen zu Rauchgewohnheiten aller im Haushalt lebenden Personen, insbesondere zu Art, Dauer, Häufigkeit und Gewohnheiten des Tabakkonsums gestellt. Neben Fragen zu Wohnbereich und -umfeld waren unter anderem auch familienanamnestische Fragestellungen sowie Fragen zu Stillverhalten/-dauer und Ernährungsgewohnheiten Teil der Erhebung, um eventuelle Stör- und Einflussgrößen zu ermitteln bzw. nach Möglichkeit ausschließen zu können.

## 2.3 Human-Biomonitoring

Zur Bestimmung der tatsächlichen inneren Belastung wurden insgesamt 82 Blutproben aus dem Patientenkollektiv biochemisch untersucht und analysiert. Auch hier erfolgte eine Einteilung in die Gruppen nicht ETS-belastet (n=34) und ETS-belastet (n=41).

Ehemals ETS-belastete Kinder, deren Eltern länger als 4 Monate nicht mehr rauchten (n=7), wurden aufgrund der begrenzten Lebensdauer von Erythrozyten (120 Tage) – anders als bei der Auswertung der Fragebögen (vgl. 2.2) – der Gruppe nicht ETS-belastet zugeordnet, da eine Belastung durch das Rauchverhalten der Eltern/eines Elternteils jeweils länger als 4 Monate (120 Tage) zurücklag (Tab. 3).

Zahl der untersuchten Kinder	nicht ETS-belastet	ETS-belastet
<b>82</b>	<b>41</b>	<b>41</b>
davon		
2-8 Jahre	21	22
9-16 Jahre	20	19
davon		
männlich	27	21
weiblich	14	20
<b>Altersstruktur</b>		
Altersspanne (Jahre)	3-16	3-16
Mittleres Alter (Jahre)	8,5	9,1

Tab. 3: Patientenkollektiv/Biomonitoring.

## **2.4 Biochemische Methoden/Verfahren**

### **2.4.1 Biomarker: Hämoglobinaddukte**

#### 2.4.1.1 Gewinnung von Hämoglobin

Das den Patienten entnommene heparinisierte Vollblut (5 ml) wurde in einem fünfminütigen Zentrifugationsschritt bei 4000 rpm in Erythrozyten, Leukozyten und Plasma getrennt. Plasma und die Leukozytenzwischen-schicht wurden anschließend abpipettiert, die verbleibenden Erythrozyten dreimal mit 0.9%iger NaCl gewaschen. In diesem Status war eine Aufbewahrung bei  $-20\text{ °C}$  möglich.

Durch Zugabe der doppelten Menge an Na-EDTA-Lösung ( $10^{-4}$  molar, pH 7.5) und anschließender Resuspension wurden die Erythrozyten lysiert. Zur Fällung des Hämoglobins wurde das Lysat unter Schütteln in die doppelte Menge Ethanol eingetroppt, bei 4000 rpm für 3 Minuten abzentrifugiert und der Überstand verworfen. Anschließend wurde das gewonnene Hämoglobin in drei Waschschriften in Ethanol/Wasser (80:20), Ethanol/Diethylether (25:75) und Diethylether aufgereinigt. Hierzu wurde Hämoglobin plus Lösungsmittel mit einem Glasstab aufgeschlemmt und abzentrifugiert sowie der verbleibende Überstand verworfen. Das gewonnene Hämoglobin wurde ca. drei Tage getrocknet, pulverisiert und bei  $-20\text{ °C}$  gelagert.

#### 2.4.1.2 Probenaufarbeitung

Alle Proben wurden doppelt sowie in zeitlich voneinander unabhängigen Serien aufgearbeitet und zum Teil mehrfach massenspektrometrisch quantifiziert.

##### *2.4.1.2.1 Alkalische Hydrolyse*

100 mg Hämoglobin wurden mit einem internen Standard (je 100 pg  $d_5$ -Anilin,  $d_9$ -4-ABP,  $d_9$ -2AF) versetzt. Nach Zugabe von 0.5 ml 0.5%iger SDS-Lösung und 5 ml 1 molarer NaOH erfolgte die alkalische Hydrolyse für ca. 30 Minuten im Ultraschallbad und anschließenden 15 Minuten auf dem Rührgerät.

#### *2.4.1.2.2 Festphasenextraktion*

Zunächst wurden die C18-Kartuschen (Polysorb MP-1) mit Lösungsmitteln aufsteigender Polarität, Hexan, 2-Propanol, Methanol, NaOH/Wasser (2:1), konditioniert. Die Hydrolysate wurden zur Adsorption auf die Kartuschen aufgetragen und passierten die Extraktionssäulchen ohne Vakuum. Reste wurden vorsichtig mittels Wasserstrahlpumpe entfernt. Das gebundene 4-Aminobiphenyl wurde mit 1 ml Ethylacetat eluiert. Auch hier fand die Elution ohne Vakuum statt, Reste konnten – wie bereits beschrieben – ebenfalls mittels Wasserstrahlpumpe eliminiert werden. Durch Zugabe einer Spatelspitze wasserfreien Natriumsulfats wurden die Proben getrocknet und die gewonnenen Eluate in braune Proben- gläschen überführt.

#### *2.4.1.2.3 Derivatisierung, Einengung und Aufnahme der Proben*

Um die Proben für die GC/MS-Analyse zugänglich zu machen, wurden die Proben mit 100 µl Pentafluorpropionsäureanhydrid versetzt und für 30 Minuten bei Raumtemperatur derivatisiert. Mittels Vakuumzentrifuge (SpeedVac) erfolgte die Einengung der Derivate bis zur Trockene. Der verbliebene Rückstand wurde in 50 µl Ethylacetat aufgenommen. Bis zur GC/MS-Messung wurden die Proben bei –20 °C erneut zwischengelagert.

#### *2.4.1.3 GC/MS-Analyse*

##### *2.4.1.3.1 Tag-zu-Tag-Empfindlichkeit*

Zum Ausgleichen von Schwankungen sowie zur Kalibrierung des Meßgerätes erfolgte an jedem Messtag eine Kalibrierung der Empfindlichkeit des Massenspektrometers mittels eines Standards in den Konzentrationen 1 pg/µl und 100 fg/µl. Der verwendete Standard enthielt folgende PFPA-Derivate als Reinstoffen:

- d<sub>5</sub>-Anilin (m/z 224)
- 4-Aminobiphenyl (m/z 295)
- d<sub>9</sub>-4-Aminobiphenyl (m/z 304)
- d<sub>9</sub>-2-Aminofluoren (m/z 316)

Jeweils 1 µl der Standardkonzentrationen wurden injiziert, die Peakflächen der einzelnen Massenfragmente als Geraden graphisch dargestellt und die Steigungen berechnet. Der Steigungsquotient aus den Geraden 4-ABP/d<sub>9</sub>-4-ABP ergab für den jeweiligen Messtag einen Kalibrierungsfaktor, der in die Berechnung der Messergebnisse einging.

#### 2.4.1.3.2 GC/MS-Bedingungen

Zur GC/MS-Analyse wurden 1 µl Probe mit einer 10 µl-Hamilton®-Spritze on column injiziert. Um Injektorkontaminationen zu vermeiden, wurde die Kanüle vor dem Einspritzen jeweils in Ethylacetat eingetaucht. Zur Vermeidung einer möglichen Verfälschung der Messwerte aufgrund von Säulenverschmutzungen wurde die Säule nach fünf erfolgten Messungen um ca. 30 cm gekürzt.

### GC-Bedingungen

Im Gaschromatographen erfolgte die Probenauftrennung nach Siedepunktunterschieden, woraus sich verschiedene Retentionszeiten der Substanzen ergaben.

#### Säule:

RTX®-5 MS w/Intagra-Guard	(Crossbond® 5% diphenyl-, 95% dimethylpolysiloxane)
Länge:	30 m
Außendurchmesser:	0,25 mm ID
Filmdicke:	0,25 µm df

#### Temperaturprogramm:

Ofentemperatur:	50 °C
Injektortemperatur:	100 °C
Trärgas:	Helium
Flussrate:	50 ml/min
Säulenvordruck:	22 psi
Injektionstechnik:	on column
Starttemperatur:	50 °C für 1 Minute
Heizrate:	15 °C/Minute
Endtemperatur:	270 °C für 1 Minute
Transferline:	280 °C
Gesamtlaufzeit:	17 Minuten

### Retentionszeiten:

d <sub>5</sub> -Anilin:	6.472 min
4-Aminobiphenyl:	12.803 min
d <sub>9</sub> -4-Aminobiphenyl:	12.777 min
d <sub>9</sub> -2-Aminofluoren:	14.282 min

### **MS-Bedingungen**

Die Fragmentation der Substanzen erfolgte im NCI („negative chemical ionisation“) Modus mittels folgender Parameter:

Reaktandgas:	Methan
Ionenquellendruck:	1 torr
Ionenquellentemperatur:	240 °C
Analysator:	Quadrupol
Elektronenemission:	300 µA
Elektronenenergie:	230 eV
Dwell-time:	50

#### *2.4.1.3.3 Single Ion Monitoring (SIM)*

Die Substanzen wurden im SIM („single ion monitoring“) detektiert und quantifiziert. Das intensivste Fragment der Verbindungen wurde im NCI-Scan bestimmt (Abb. 4).

d <sub>5</sub> -Anilin:	224 m/z
4-Aminobiphenyl:	295 m/z
d <sub>9</sub> -4-Aminobiphenyl:	304 m/z
d <sub>9</sub> -2-Aminofluoren:	316 m/z

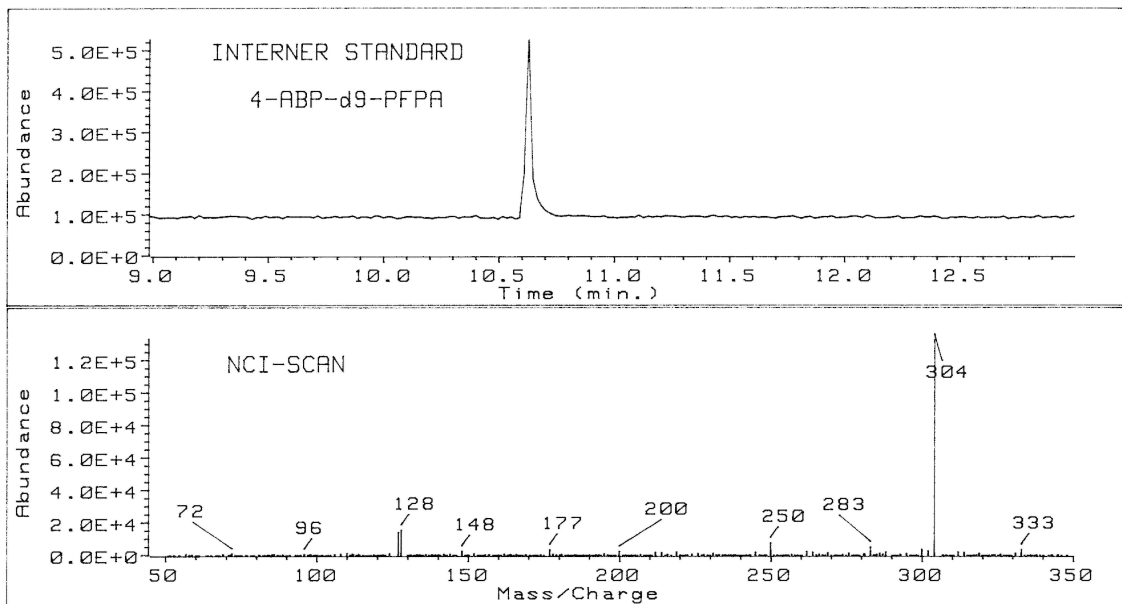


Abb. 4: Beispiel-Chromatogramm und NCI-Scan des internen Standards d9-4-ABP.

Zur Identifikation konnten somit die Retentionszeiten der Substanzen in den Proben im Vergleich zu denjenigen der Standardgemische sowie die Massen der Peaks herangezogen werden.

#### 2.4.1.4 Quantifizierungsberechnung

Zur Berechnung der absoluten Menge an 4-Aminobiphenyl in der Probe wurden die Flächen unter den Kurven (area) bestimmt. Das deuterierte 4-ABP diente als Bezugsgröße bekannter Konzentration, der Gehalt an 4-ABP bezogen auf 1 g Hämoglobin wurde nach folgender Formel berechnet (Abb. 5):

$$[4\text{-ABP}] \text{ in pg/g Hb} = \frac{\text{Area 4-ABP (Peak An)}}{\text{Area 4-ABP-d9 (Peak IS)}} \times \frac{1000}{a}$$

Abb. 5: Berechnung der Adduktmenge (1000: Umrechnungsfaktor, a: Kalibrierungsfaktor, An: Analyt, IS: interner Standard).

### **2.4.2 Biomarker: Cotinin**

Als weiterer Expositionsmarker wurde der Nikotin-Metabolit Cotinin verwendet, wobei für diesen ein Radioimmunoassay (RIA) etabliert werden sollte.

Die Bestimmung des Cotinins erfolgte im Serum der Probanden mittels eines Testkits. Hierbei konkurrierten nach dem Kompetitionsprinzip eine definierte Menge an Antikörpern (Nikotin-Metabolit-Antiserum) gegen Cotinin mit einer definierten Menge an radioaktiv markiertem Cotinin-I<sup>125</sup> und dem Cotinin in der Serumprobe. Nicht gebundenes radioaktives Antigen wurde vor der Messung durch Bindung an ein präzipitierendes Reagenz eliminiert.

Die Radioaktivität in der Probe wurde für 1 Minute im Gamma-Counter gemessen. Die Quantifizierung erfolgte über eine Eichreihe bekannter Standardkonzentrationen.

Neben logistischen Schwierigkeiten bei der Probenentnahme und -aufarbeitung aufgrund der geringen Halbwertszeit des Cotinins (ca. 19 h) hat sich die Methodik mit Cotinin als Biomarker in der vorliegenden Versuchsreihe als zu unsensitiv erwiesen, um einen signifikanten Unterschied zwischen Kindern aus Nichtraucherhaushalten und ETS-exponierten Kindern bestimmen zu können.

Auf einen Radioimmunoassay wurde vor diesem Hintergrund im weiteren Verlauf der Versuchsreihe verzichtet.



## 2.5 Geräte und Chemikalien

### 2.5.1 Substanzen

- d5-Anilin (Aldrich)
- d9-4-Aminobiphenyl (Aldrich)
- d9-2-Aminofluoren (Aldrich)
- 4-Aminobiphenyl, CAS-Nr. [92-67-1] (Aldrich)
- Cotinin, CAS-Nr. [486-56-6] (Aldrich)

### 2.5.2 Chemikalien

- Diethylether p.a. (Merck)
- Ethanol für die Spektroskopie (J.T.Baker)
- Ethylacetat SupraSolv® (Merck)
- Hexan (Merck)
- Methanol LiChrosolv® (Merck)
- Na-EDTA (Merck)
- Natriumdodecylsulfat (SERVA)
- Natriumsulfat, wasserfrei, gekörnt p.a. (Merck)
- Natronlauge 1N, p.a. (ROTH)
- Pentafluorpropionsäureanhydrid (Aldrich) CAS-Nr.[356-42-3]
- 2-Propanol (Merck)
- Wasser (aqua bidest)
- Wasserstoffperoxid 35% (Baker)

### 2.5.3 Säulen

#### Festphasen-Extraktionssäulen

Polysorb MP-1 (Interaction Chromatography)

#### Säulen für die Gaschromatographie

RTX-5MS w/Integra-Guard (Restek)  
30 m l, 0,25 mm i.d., 0,25 µm df

### 2.5.4 Testkit

Nikotin-Metabolit-RIA (DPC Biermann, Bad Nauheim, D)

## 2.5.5 Geräte

### Kleingeräte

- Zentrifuge: Labofuge 400 (HARAEUS, Hanau, D)
- Extraktionskammer
- Vakuumzentrifuge (SpeedVac SVS 100, SAVANT/THERMOQUEST, Egelsbach, D)
- Vortexer: Vibrox VXR (IKA, Staufen, D)
- $\gamma$ -Counter: 1480 Wizard TM3" Automatic Gamma Counter (WALLAC, Wizard, FIN)

### Analysengerät

HP 5988A-Quadrupol-MS mit HP 5890-GC (HEWLETT-PACKARD, Waldbronn, D)

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1 Biomonitoring

##### 3.1.1 GC/MS-Analyse

Zur Bestimmung der inneren Belastung wurde der Hämoglobinadduktspiegel bei insgesamt 82 Blutproben biochemisch untersucht und analysiert. Alle Proben wurden doppelt in zeitlich voneinander unabhängigen Serien aufgearbeitet und anhand des mitgeführten internen Standards (4-ABP-d9 bekannter Konzentration) quantifiziert. Vor jedem Messtag erfolgte eine Kalibrierung mittels zweier Standardkonzentrationen.

Die folgenden Abbildungen zeigen das Beispiel-Chromatogramm eines aus einem Nichtraucher- und einem Raucherhaushalt stammenden Kindes. Bestimmt wurde das Ion 295 (4-ABP-PFPA) und 304 (4-ABP-d9-PFPA). Zum Vergleich wurde das Chromatogramm der 1 pg-Standardlösung dieses Messtages vorangestellt (Abb. 6-10).

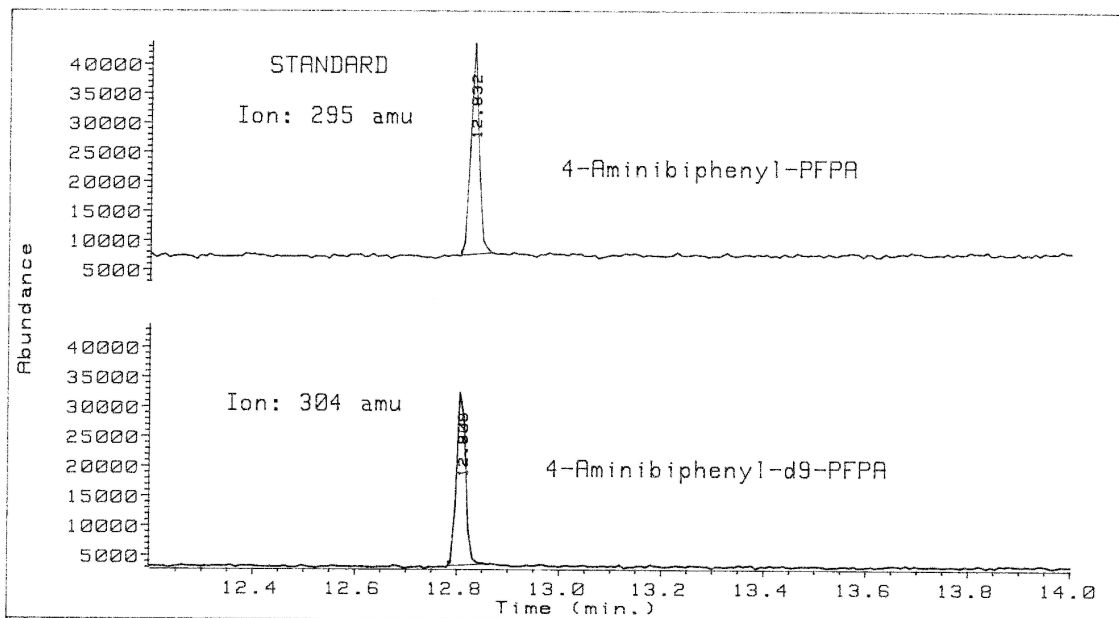


Abb. 6: Chromatogramm der 1 pg-Standardlösung (4-Aminobiphenyl,  $m/z = 295$ , Retentionszeit: 12,832 min; d9-4-Aminobiphenyl,  $m/z = 304$ , Retentionszeit: 12,808 min).

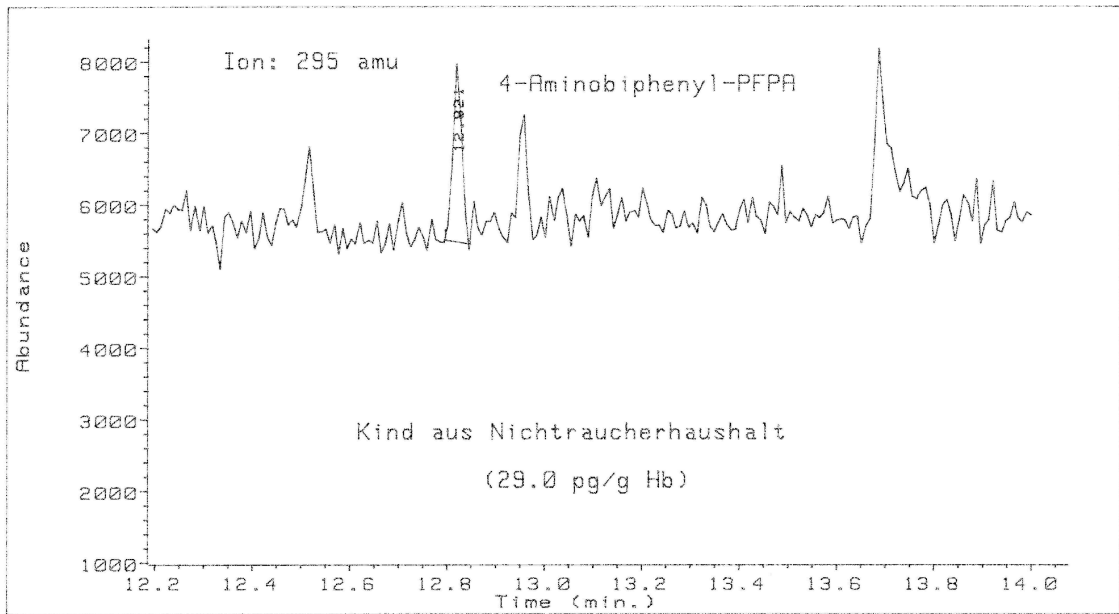


Abb. 7: Beispielchromatogramm (analysierte Masse  $m/z = 295$ , Retentionszeit: 12,821 min) eines aus einem Nichtraucher-Haushalt stammenden Kindes (Probe O04, zweite Messreihe) im single ion mode.

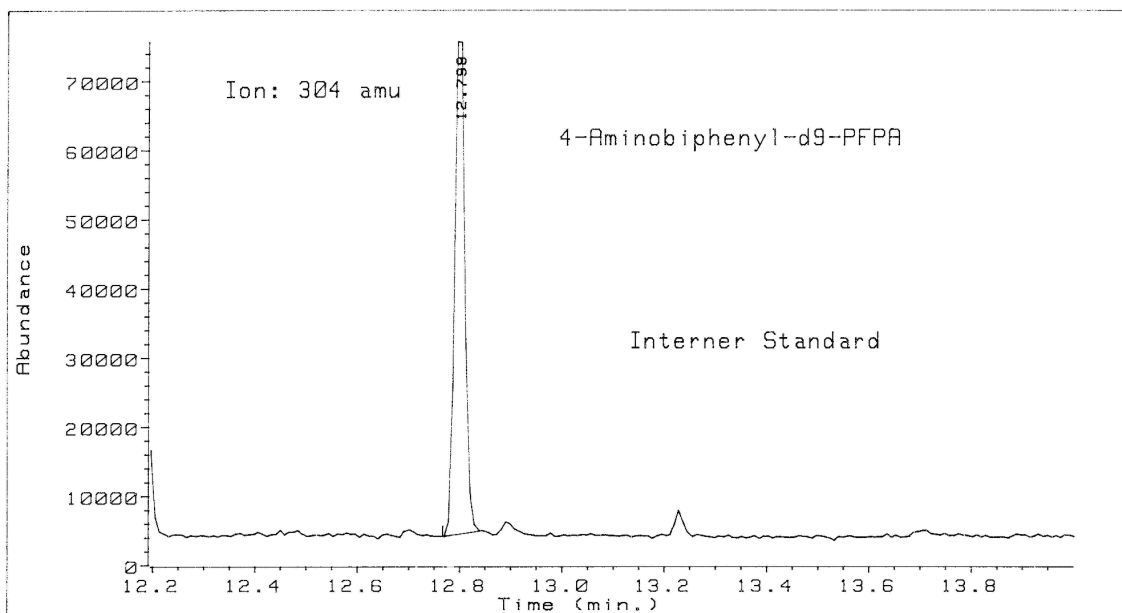


Abb. 8: Chromatogramm des in der Probe O04 mitgeführten internen Standards d9-4-Aminobiphenyl ( $m/z = 304$ , Retentionszeit: 12,798 min).

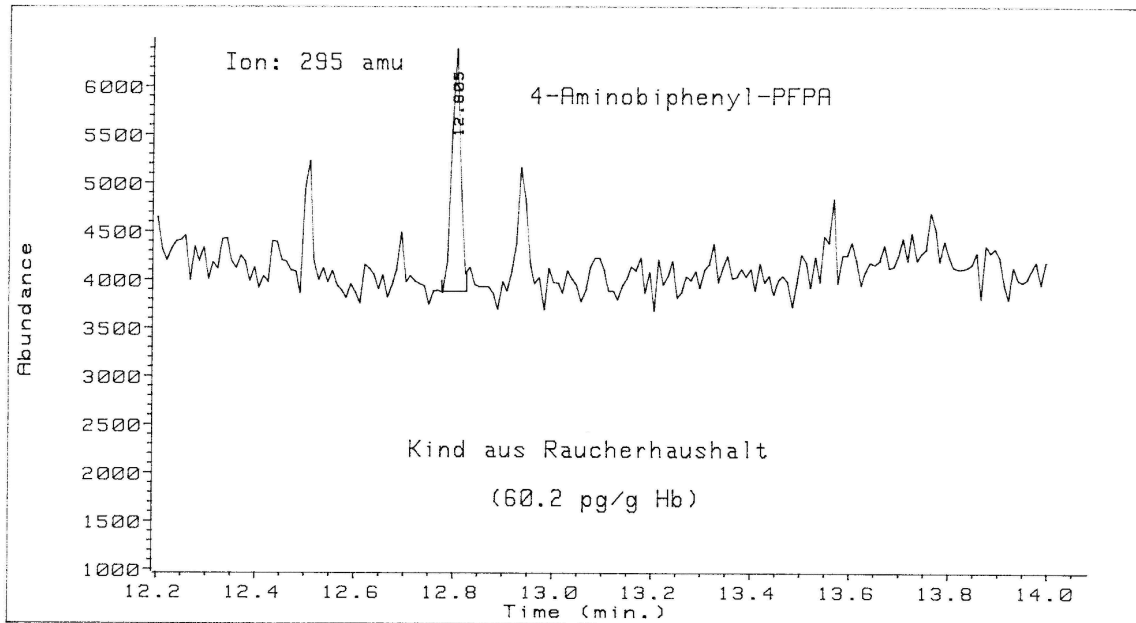


Abb. 9: Beispielchromatogramm (analysierte Masse  $m/z = 295$ , Retentionszeit: 12,805 min) eines aus einem Raucher-Haushalt stammenden Kindes (Probe 59, zweite Messreihe) im single ion mode.

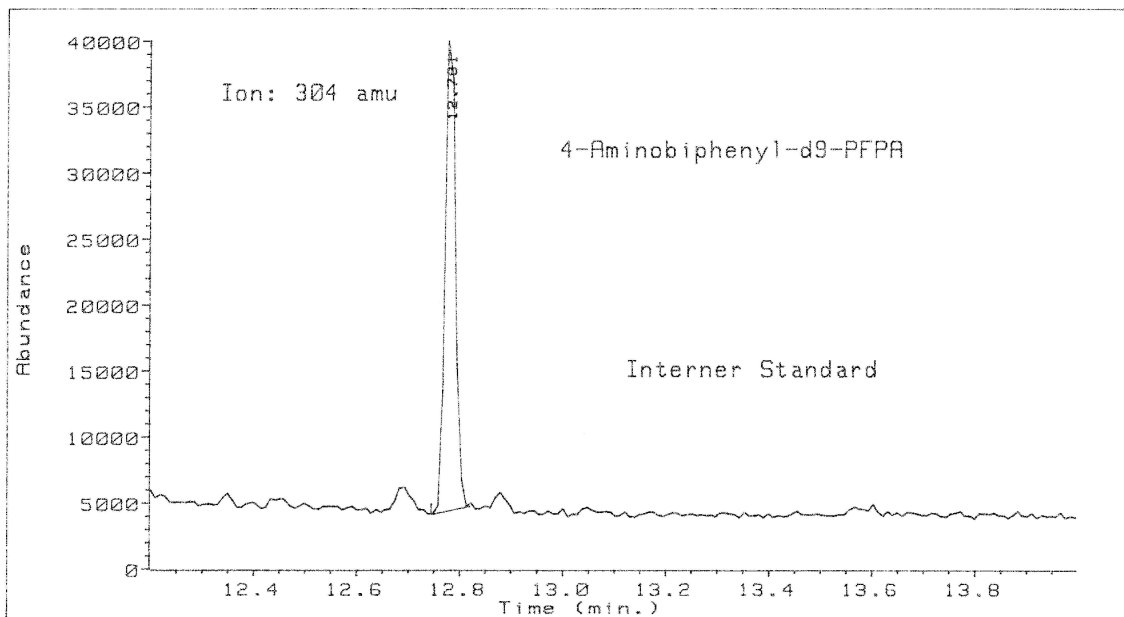


Abb. 10: Chromatogramm des in der Probe 59 mitgeführten internen Standards d9-4-Aminobiphenyl ( $m/z = 304$ , Retentionszeit: 12,781 min).

### **3.1.2 Hämoglobinadduktspiegel**

Im Anschluss an die Bestimmung des Hämoglobinadduktspiegels (pg/g Hb) aller 82 Blutproben erfolgte eine Decodierung und Zuteilung der Proben nach Maßgabe der Angaben der Eltern zu den Rauchgewohnheiten im umweltmedizinisch-allergologischen Fragebogen.

Ausgehend von einer Unterteilung nicht ETS-belastet (Nichtraucherhaushalt), ETS-belastet (Raucherhaushalt) und ehemals ETS-belastet (Eltern oder Elternteil haben/hat länger als 4 Monate zurückliegend nach eigenen Angaben aktiv geraucht) erfolgte jeweils eine Mittelwertbildung aus beiden Probenserien, wobei bei signifikanten Abweichungen Kontroll-/Mehrfachmessungen zur Gewährleistung repräsentativer und vergleichbarer Messergebnisse durchgeführt wurden (Tab. 4).

nicht ETS-belastet		ehemals ETS-belastet		ETS-belastet	
Proband-Nr.	4-ABP (pg/g Hb)	Proband-Nr.	4-ABP (pg/g Hb)	Proband-Nr.	4-ABP (pg/g Hb)
O 08	42,9	E 22	74,2	14	107,9
O 09	44,3	E 17	65,8	5	167,6
O 68	43,5	E 20	60,9	61	46,5
O 18	56,5	E 3	117,9	3	50,6
O 05	66,3	E 19	117,2	13	106,3
O 19	71,3	E 16	34,3	19	73,3
O 01	42,5	E 21	43,4	15	51,0
O 80	33,9			65	84,3
O 60	68,8			64	79,0
O 49	74,7			1	42,8
O 16	47,3			25	92,2
O 67	38,0			105	72,7
O 07	30,1			28	36,6
O 28	27,9			50	96,1
O 10	35,9			58	62,7
O 77	52,1			46	127,7
O 02	58,8			7	32,6
O 06	43,6			57	41,3
O 41	53,1			10	72,9
O 17	41,8			31	83,9
O 44	39,8			17	80,4
O 13	59,8			11	101,8
O 14	54,2			52	82,4
O 04	30,0			111	128,5
O 88	60,1			44	60,8
O 79	54,0			20	72,8
O 75	92,2			40	46,9
O 65	75,1			38	76,7
O 21	64,3			24	40,0
O 73	34,3			62	48,3
O 15	79,7			8	111,4
O 70	54,0			18	85,7
O 71	58,4			113	48,1
O 26	46,6			59	76,2
				60	67,5
				115	100,5
				114	96,1
				49	78,4
				82	105,5
				4	140,2
				56	102,9

Tab. 4: mittlerer Hämoglobinadduktspiegel (4-APB) bei Kindern aus Nichtraucherhaushalten (nicht-ETS-belastet) und Raucherhaushalten (ETS-belastet) sowie aus Haushalten, in denen Eltern oder ein Elternteil länger als 4 Monate zurückliegend aktiv geraucht haben (ehemals-ETS-belastet).

### 3.1.3 Graphische Darstellungsweise: Box-Whisker-Plots

Die graphische Darstellung der Messergebnisse sowie der Probenverteilung erfolgt mittels Box-Whisker-Plot (Boxplots).

Die individuellen Messergebnisse der jeweiligen Probanden werden als Punkt dargestellt. In der „Box“ (im Bereich zwischen den Perzentilen 25 und 75) werden 50% der Messergebnisse (Werte) dargestellt, der ermittelte arithmetische Mittelwert wird durch einen Querbalken gekennzeichnet. Die Einkerbung bildet den Medianwert, d.h. die Halbierung der Messreihe bei aufsteigender Sortierung der Messergebnisse (50% der Messwerte liegen über dem Median, 50% unterhalb des Medians). Der Bereich zwischen Box und 5. bzw. 95. Perzentile („Whisker“) wird mittels einer Linie dargestellt (Abb. 11).

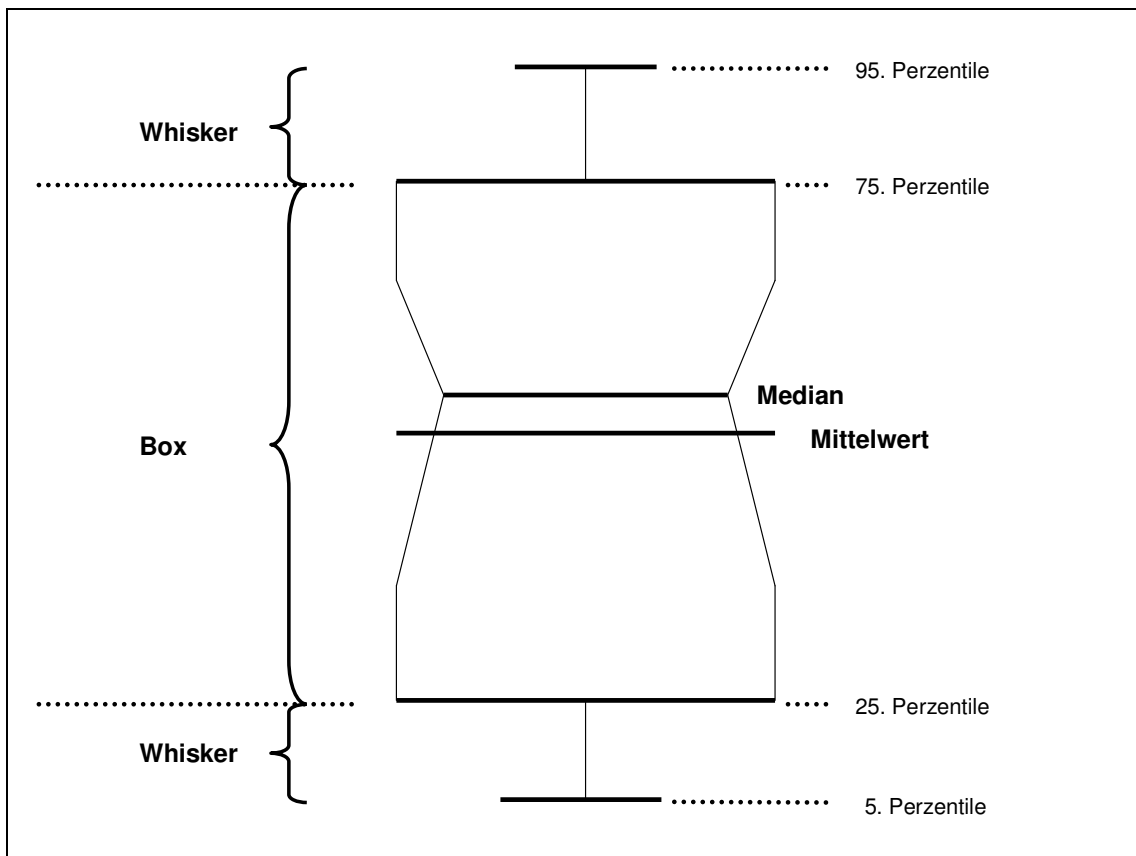


Abb. 11: Darstellungsweise Box-Whisker-Graphik.



### 3.1.4 Unterteilung Nichtraucher-/Raucherhaushalt

Die Hämoglobin-Adduktspiegel von 4-ABP, unterteilt in eine Tabakrauch-belastete und eine nicht belastete Gruppe, waren bei Kindern aus Raucherhaushalten bei einem Mittelwert von 80,0 pg/g Hb (Median: 78,4 pg/g Hb) gegenüber einem Mittelwert von 55,8 pg/g Hb (Median: 54,0 pg/g Hb) bei Kindern aus Nichtraucherhaushalten signifikant erhöht ( $p=0,0001$ ) (Abb. 12, Tab. 5).

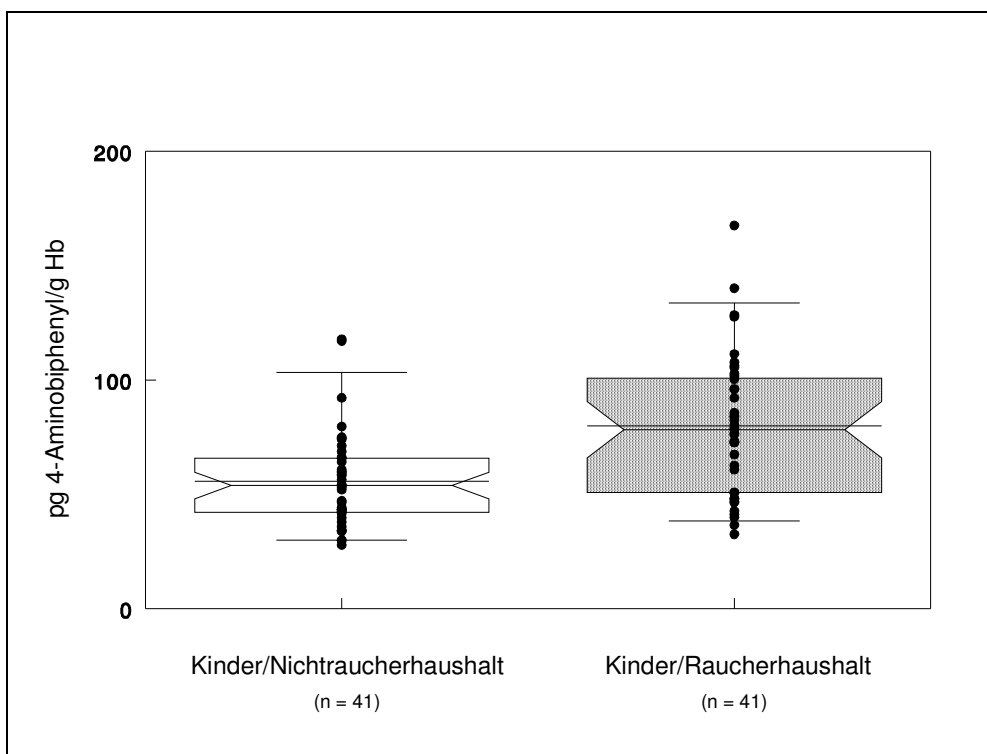


Abb. 12: Hämoglobin-Adduktspiegel (4-Aminobiphenyl , pg/g Hb) von Kindern aus Nichtraucher- und Raucherhaushalten.

Gruppe	nicht ETS-belastet	ETS-belastet
<b>Anzahl der Probanden</b>	<b>41</b>	<b>41</b>
Median	54,0	78,4
Mittelwert	55,8	80,0
Max	117,9	167,6
Min	27,9	32,6
Standardabweichung	±20,7	±30,3
Signifikanz	p = 0,0001	

Tab. 5: Messergebnisse bei Kindern aus Nichtraucher- und Raucherhaushalten.

### 3.1.4.1 Vergleich nach Altersklassen

Wurden die Messergebnisse nach Altersklassen (3-8 Jahre vs. 9-16 Jahre) weiter unterteilt, waren auch hier die Mittelwerte der jeweils entsprechenden Altersklasse signifikant unterschiedlich. Bei ETS-exponierten Kindern der Altersklasse 3 bis 8 Jahre lag der Mittelwert bei 75,9 pg/g Hb gegenüber 52,6 pg/g Hb in der Nicht-ETS-Gruppe ( $p=0,001$ ) und bei Kindern der Altersklasse von 9-16 Jahren bei 84,7 pg/g Hb (ETS-Gruppe) gegenüber 59,3 pg/g Hb (Nicht-ETS-Gruppe) ( $p=0,01$ ) (Abb. 13, Tab. 6).

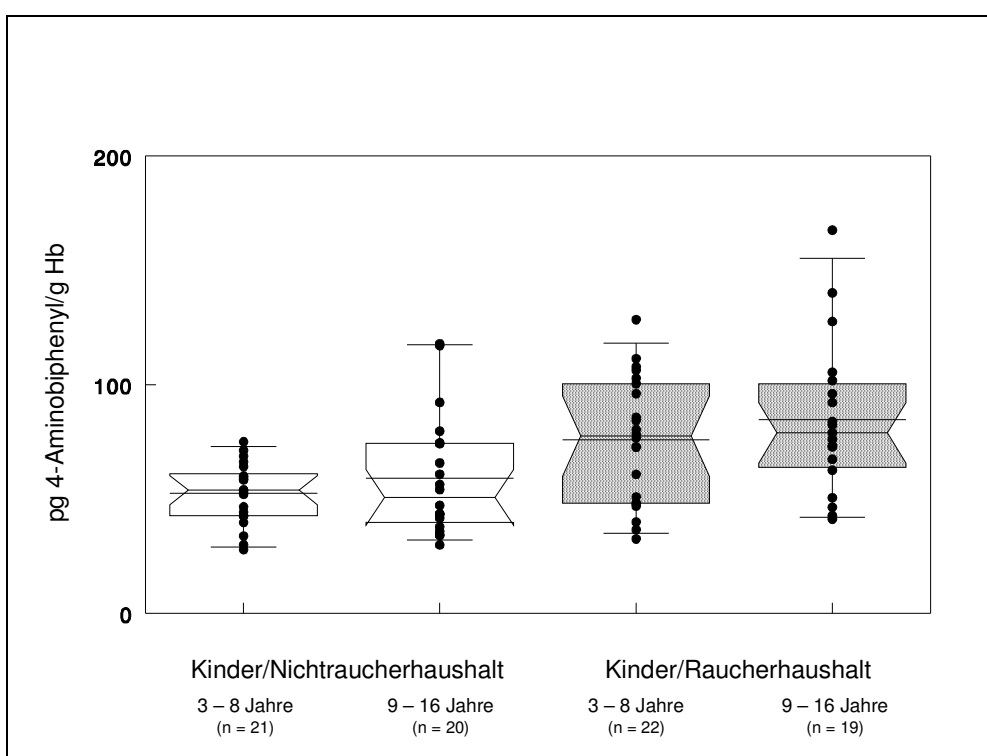


Abb. 13: Hämoglobin-Adduktspiegel (4-Aminobiphenyl, pg/g Hb) von Kindern aus Nichtraucher- und Raucherhaushalten, unterteilt nach Altersgruppen.

Gruppe	nicht ETS-belastet		ETS-belastet	
Altersklasse (Jahre)	3 – 8	9 – 16	3 – 8	9 – 16
Anzahl	21	20	22	19
Median	54,0	50,8	77,5	79,0
Mittelwert	52,6	59,3	75,9	84,7
Max	75,1	117,9	128,5	167,6
Min	27,9	30,0	32,6	41,3
Standardabweichung	±13,3	±26,3	±27,5	±33,5
Signifikanz	p=0,001 (3-8 Jahre) bzw. 0,01 (9-16)			

Tab. 6: Messwerte bei Kindern aus Nichtraucher- und Raucherhaushalten, unterteilt nach Altersgruppen.

### 3.1.4.2 Vergleich nach Geschlecht

Analysiert man die Hämoglobinadduktspiegel (4-APB) nach Geschlecht, zeigen sich sowohl in der männlichen (Mittelwert: 52,0 pg/g Hb bzw. 74,5 pg/g Hb;  $p=0,003$ ) wie auch in der weiblichen Gruppe (Mittelwert: 63,3 pg/g Hb bzw. 85,8 pg/g Hb;  $p= 0,02$ ) signifikant unterschiedliche Mittelwerte. Bei Mädchen konnte zudem eine Tendenz zu höheren Adduktspiegel und eine größere Variabilität in der jeweiligen Gruppe festgestellt werden (Abb. 14, Tab. 7).

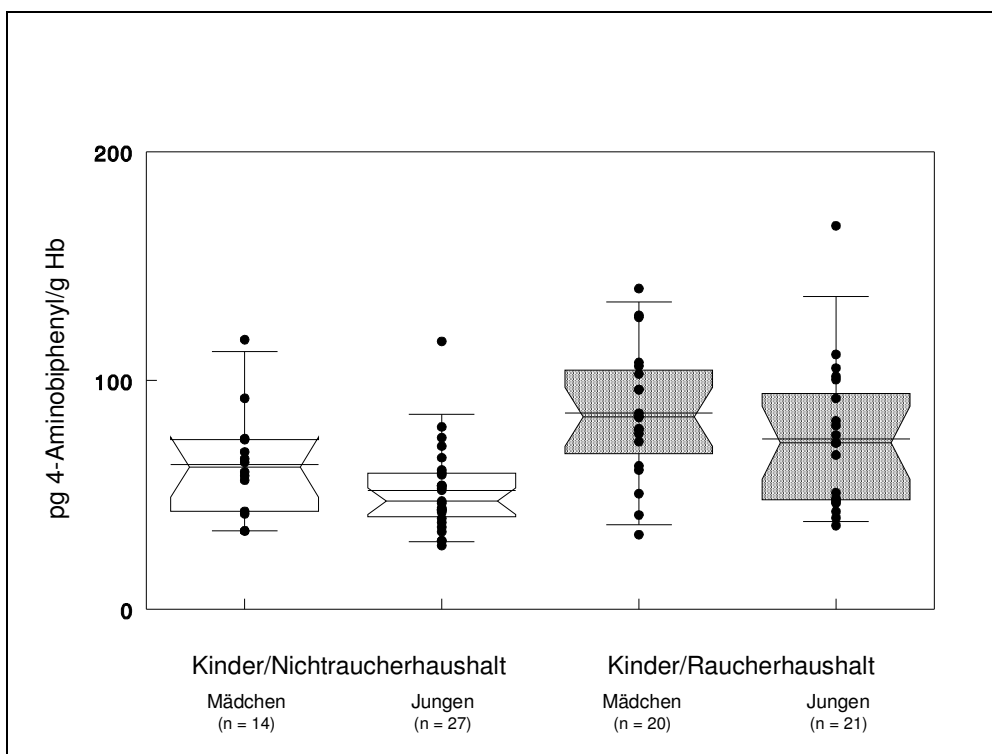


Abb. 14: Hämoglobin-Adduktspiegel (4-Aminobiphenyl, pg/g Hb) von Kindern aus Nichtraucher- und Raucherhaushalten, unterteilt nach Geschlecht.

Gruppe	nicht ETS-belastet		ETS-belastet	
	weiblich	männlich	weiblich	männlich
Anzahl	14	27	20	21
Median	62,2	47,3	84,1	72,8
Mittelwert	63,3	52,0	85,8	74,5
Max	117,9	117,2	140,2	167,6
Min	34,3	27,9	32,6	36,6
Standardabweichung	±22,8	±18,8	±28,6	±31,6
Signifikanz	p=0,003 (männlich) bzw. 0,02 (weiblich)			

Tab. 7: Messwerte bei Kindern aus Nichtraucher- und Raucherhaushalten, unterteilt nach Geschlecht.

### 3.1.4.3 Vergleich von Geschwisterpaaren

Bei Vergleich von Geschwisterpaaren aus Nichtraucher- und Raucherhaushalten zeigten sich ähnlich hohe Adduktspiegel innerhalb der Geschwisterpaare (Tab. 8).

Nichtraucherhaushalt (Alter)	Hämoglobinadduktspiegel (4-ABP, pg/g Hb)
<b>Geschwisterpaar</b>	
Schwester (6)	42,9
Bruder (8)	44,3

Raucherhaushalt (Alter)	Hämoglobinadduktspiegel (4-ABP, pg/g Hb)
<b>Geschwisterpaar 1</b>	
Schwester (6)	84,3
Schwester (9)	79,0
<b>Geschwisterpaar 2</b>	
Bruder (12)	76,2
Bruder (16)	67,5
<b>Geschwisterpaar 3</b>	
Bruder (7)	100,5
Schwester (9)	96,1

Tab. 8: Hämoglobin-Adduktspiegel von 4-Aminobiphenyl (pg/g Hb) bei Geschwisterpaaren.

### 3.1.4.4 Vergleich nach Kraftstoffart/elterliches Kfz

Um einen möglichen Einflussfaktor auf die Höhe der Adduktspiegel zu ermitteln, wurden die Messwerte nach Kraftstoffart (Benzin/Diesel) des von den Eltern laut umweltmedizinisch-allergologischem Fragebogen betriebenen Kraftfahrzeuges unterteilt. Kinder, deren Eltern angabegemäß ein Dieselfahrzeug unterhielten, wiesen mit 58,2 pg/g Hb (Nicht-ETS-Gruppe) bzw. 76,8 pg/g Hb (ETS-Gruppe) gegenüber Kindern von Eltern mit Benzin-betriebenen Kraftfahrzeugen (49,0 pg/g Hb – Nicht-ETS-Gruppe bzw. 41,5 pg/g Hb – ETS-Gruppe) im Mittel niedrigere Adduktspiegel auf (Abb. 15, Tab. 9).

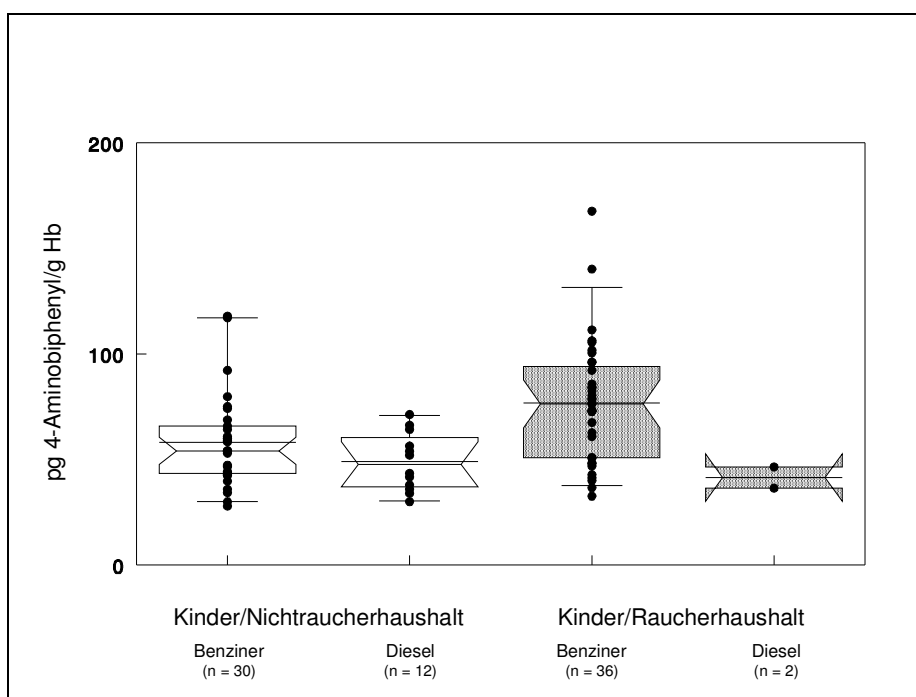


Abb. 15: Hämoglobin-Adduktspiegel (4-Aminobiphenyl, pg/g Hb) von Kindern aus Nichtraucher- und Raucherhaushalten, unterteilt nach Art der von den Eltern betriebenen/unterhaltenen Kraftfahrzeuge (Benziner/Diesel).

Gruppe	nicht ETS-belastet		ETS-belastet	
	Benzin	Diesel	Benzin	Diesel
Anzahl	30	12	36	2
Median	54,1	47,8	76,5	41,5
Mittelwert	58,2	49,0	76,8	41,5
Max	117,9	71,3	167,6	46,5
Min	27,9	30,1	32,6	36,5
Standardabweichung	±22,0	±13,8	±29,0	±7,1

Tab. 9: Messwerte bei Kindern aus Nichtraucher- und Raucherhaushalten, unterteilt nach Art der von den Eltern betriebenen/unterhaltenen Kraftfahrzeuge (Benziner/Diesel).

### 3.1.4.5 Vergleich nach Wohnort/Aufenthaltsdauer im Straßenverkehr

Die Hämoglobin-Adduktspiegel (4-APB) wurden auf eine Abhängigkeit von Lebens- und Wohnverhältnissen (Wohnen in der Stadt oder in ländlich geprägten Gebieten) analysiert. Dabei zeigten Kindern aus Raucherhaushalten Hb-Adduktkonzentrationen, unabhängig von den Lebens-/Wohnverhältnissen (Stadt/Land), in Höhe von jeweils 81,6 pg/g Hb als Mittelwert, während sich bei der Nicht-ETS-Gruppe mit Mittelwerten von 58,4 pg/g Hb (Land) bzw. 51,1 pg/g Hb (Stadt) leichte Unterschiede nach dem Wohnumfeld ergaben (Abb. 16, Tab.10).

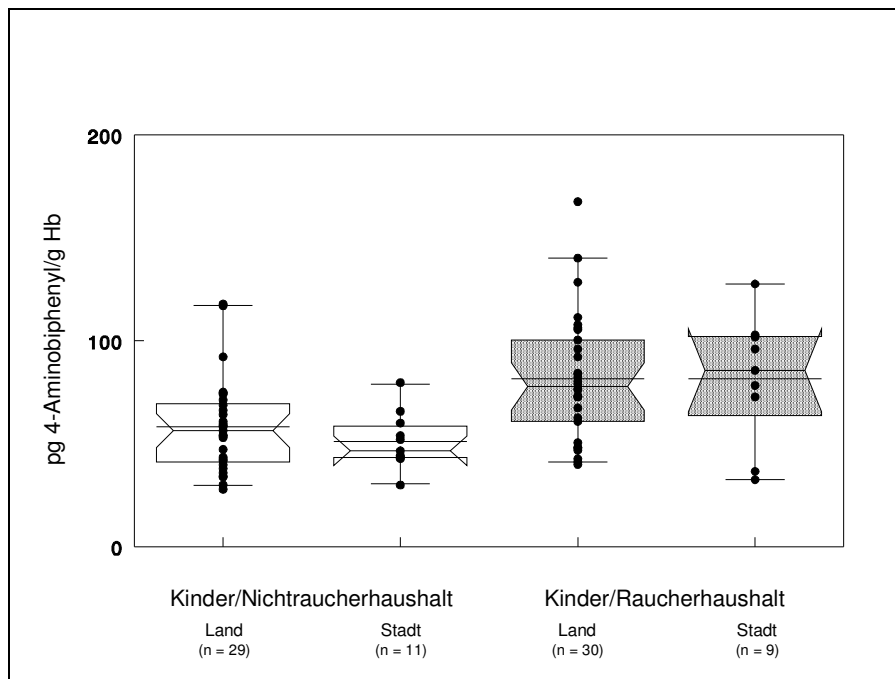


Abb. 16: Hämoglobin-Adduktspiegel (4-Aminobiphenyl, pg/g Hb) von Kindern aus Nichtraucher- und Raucherhaushalten, unterteilt nach Lebens-/ Wohnverhältnissen bzw. Umfeld (Stadt/Land).

Gruppe	nicht ETS-belastet		ETS-belastet	
	Land	Stadt	Land	Stadt
Anzahl	29	11	30	9
Median	56,5	46,6	77,9	85,7
Mittelwert	58,4	51,1	81,6	81,6
Max	117,9	79,7	167,6	127,7
Min	27,9	30,0	40,0	32,6
Standardabweichung	±22,7	±13,5	±30,5	±31,1

Tab. 10: Messwerte bei Kindern aus Nichtraucher- und Raucherhaushalten, unterteilt nach Lebens-/Wohnverhältnissen bzw. Umfeld (Stadt/Land).

Gegenübergestellt wurden auch die Adduktspiegel in Abhängigkeit von der im umweltmedizinisch-allergologischen Fragebogen angegebenen gewöhnlichen Aufenthaltsdauer im bzw. in der Nähe zum öffentlichen Straßenverkehr. Die mittlere Hb-Adduktkonzentration bei Kindern aus Nichtraucherhaushalten (Nicht-ETS-Gruppe), deren Eltern Aufenthaltsdauern der Kinder von mehr als 1 Std./Tag im öffentlichen Straßenverkehr angaben, war mit 50,8 pg/g Hb gegenüber Kindern aus Nichtraucherhaushalten mit kürzeren Aufenthaltsdauern (Mittelwert 56,7 pg/g Hb) geringer. Im Gegensatz hierzu waren bei Kindern aus Raucherhaushalten deutlich höhere Adduktspiegel zu beobachten (Mittelwerte von 90,7 pg/g Hb und 73,7 pg/g Hb) (Abb. 17, Tab. 11).

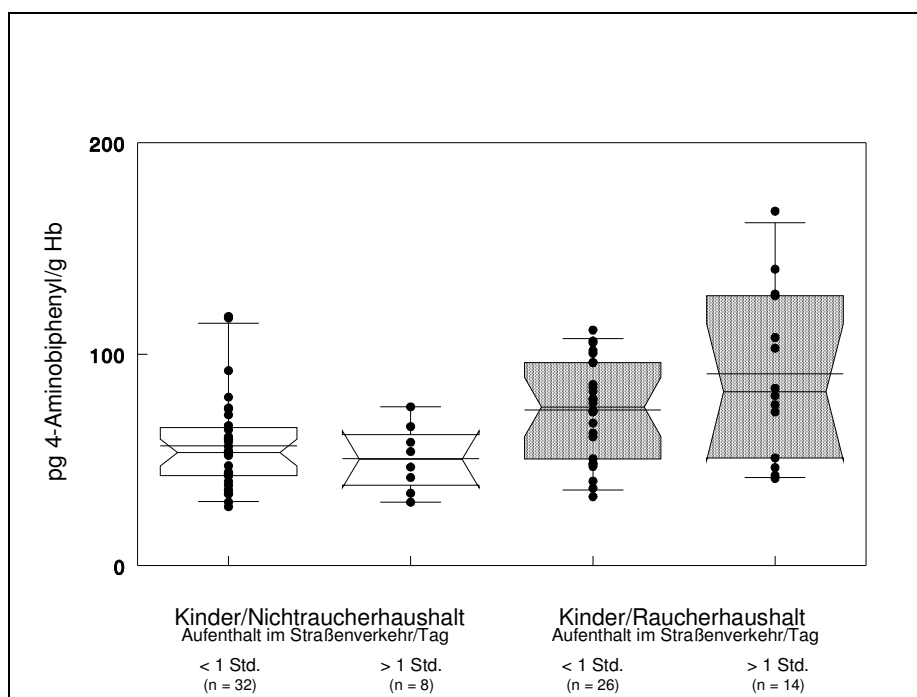


Abb. 17: Hämoglobin-Adduktspiegel (4-Aminobiphenyl, pg/g Hb) von Kindern aus Nichtraucher- und Raucherhaushalten, unterteilt nach der gewöhnlichen Aufenthaltsdauer im bzw. in der Nähe zum öffentlichen Straßenverkehr.

Gruppe	nicht ETS-belastet		ETS-belastet	
	< 1 Std.	> 1 Std.	< 1 Std.	> 1 Std.
<b>Straßenverkehr</b>				
Anzahl	32	8	26	14
Median	53,5	50,3	75,0	82,2
Mittelwert	56,7	50,8	73,7	90,7
Max	117,9	75,1	111,4	167,6
Min	27,9	30,0	32,6	41,3
Standardabweichung	±22,0	±15,5	±23,2	±39,8

Tab. 11: Messwerte bei Kindern aus Nichtraucher- und Raucherhaushalten, unterteilt nach der gewöhnlichen Aufenthaltsdauer im bzw. in der Nähe zum öffentlichen Straßenverkehr.

### 3.1.4.6 Vergleich nach bestimmten Ernährungsgewohnheiten

Ausgehend von den im umweltmedizinisch-allergologischen Fragebogen angegebenen Ernährungsgewohnheiten ergab lediglich der Verzehr von geräuchertem und/oder gegrilltem Fleisch einen möglichen Einfluss auf die Höhe der Hämoglobin-Adduktspiegel (4-APB). Bei häufigerem Verzehr (mehr als 1mal/Woche) haben sich bei Kindern aus Nichtraucher-/Raucherhaushalten mit 62,6 bzw. 99,6 pg/g Hb im Mittel höhere Adduktkonzentrationen ergeben als bei seltenerem Verzehr (54,8 bzw. 73,7 pg/g Hb). Die Mittelwerte der ETS-exponierten Kinder waren signifikant unterschiedlich ( $p=0,02$ ) (Abb.18, Tab.12).

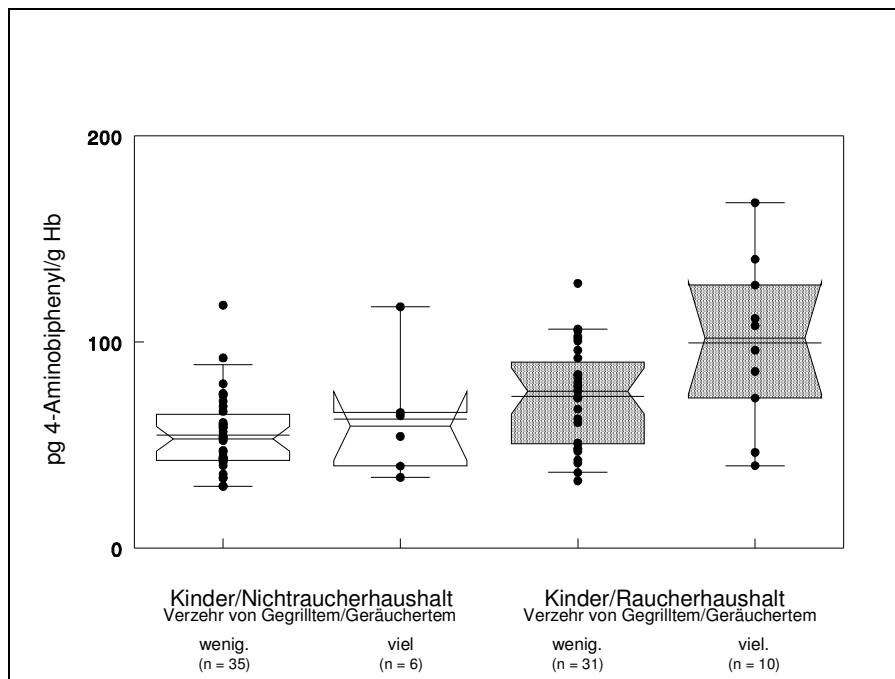


Abb. 18: Hämoglobin-Adduktspiegel (4-Aminobiphenyl, pg/g Hb) von Kindern aus Nichtraucher- /Raucherhaushalten, unterteilt nach der Häufigkeit des kindlichen Verzehrs von geräuchertem/gegrilltem Fleisch.

Gruppe	nicht ETS-belastet		ETS-belastet	
	< 1mal	> 1 mal	< 1 mal	> 1 mal
<b>Ernährung: gegrilltes/geräuchertes Fleisch</b>				
Anzahl/Woche	35	6	31	10
Median	53,1	59,2	76,2	102,0
Mittelwert	54,8	62,6	73,7	99,6
Max	117,9	117,2	128,5	167,6
Min	29,9	34,3	32,6	40,0
Standardabweichung	±19	±29,6	±23,9	±40,2
Signifikanz	keine Signifikanz		p=0,02	

Tab. 12: Messwerte bei Kindern aus Nichtraucher- und Raucherhaushalten, unterteilt nach der Häufigkeit des kindlichen Verzehrs von geräuchertem und/oder gegrilltem Fleisch.



### 3.1.5 Unterteilung nach Rauchgewohnheiten der Eltern

#### 3.1.5.1 Vergleich nach der Anzahl täglich konsumierter Zigaretten

Die Gruppe der passivrauchbelasteten Kinder wurde hinsichtlich des Rauchverhaltens der Eltern, unterteilt nach der Anzahl der täglich konsumierten Zigaretten (mehr/weniger als 20 Zigaretten/Tag), analysiert. In beiden Gruppen ließen sich mit 78,9 (weniger als 20 Zig./Tag) bzw. 79,7 pg/g Hb (mehr als 20 Zig./Tag) ähnliche mittlere Hb-Adduktkonzentrationen ermitteln (Abb.19, Tab.13).

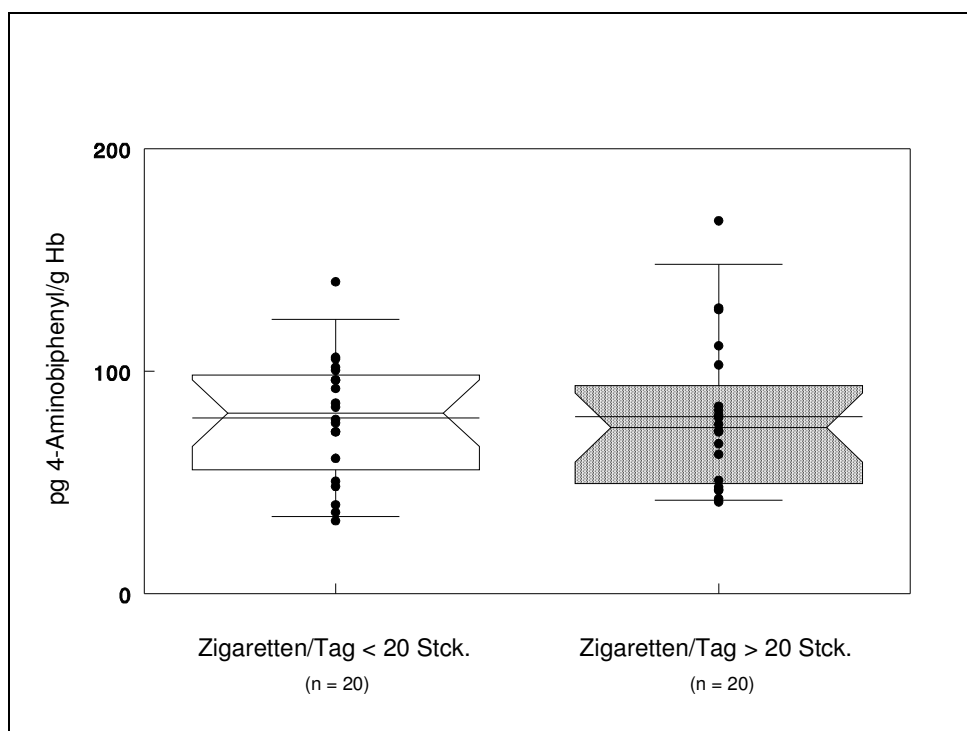


Abb. 19: Hämoglobin-Adduktspiegel (4-Aminobiphenyl, pg/g Hb) von Kindern aus Raucherhaushalten, unterteilt nach der Anzahl der von den Eltern/dem rauchenden Elternteil konsumierten Zigaretten/Tag.

Gruppe	ETS-belastet	
	< 20 Zig.	≥ 20 Zig.
Zigarettenanzahl/Tag		
Anzahl der Probanden	20	20
Median	81,2	74,8
Mittelwert	78,9	79,7
Max	140,2	167,6
Min	32,8	41,3
Standardabweichung	±27,7	±33,5

Tab. 13: Messwerte bei Kindern aus Raucherhaushalten, unterteilt nach der Anzahl der von den Eltern/dem rauchenden Elternteil konsumierten Zigaretten/Tag.

### 3.1.5.2 Vergleich nach im Haushalt rauchenden Personen

In Raucherhaushalten, in denen beide Elternteile oder aber lediglich der Vater rauchte, war der mittlere Hämoglobin-Adduktspiegel mit 76,8 pg/g Hb (Eltern=Raucher) bzw. 78,0 pg/g Hb (Vater=Raucher) annähernd gleich, während die mittlere Hb-Adduktkonzentration von Kindern rauchender Mütter mit 82,5 pg/g Hb einen höheren Mittelwert aufwies (Abb. 20, Tab. 14).

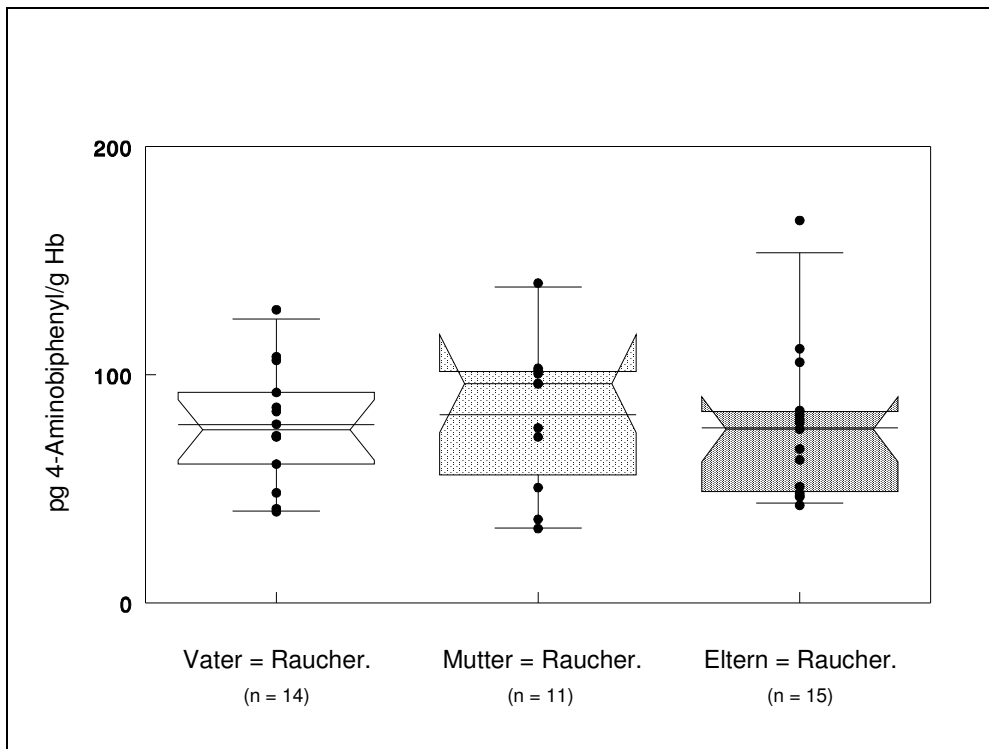


Abb. 20: Hämoglobin-Adduktspiegel (4-Aminobiphenyl, pg/g Hb) von Kindern aus Raucherhaushalten, unterteilt nach der/den im Haushalt rauchenden Person/en.

Gruppe	ETS-belastet		
	Vater	Mutter	beide
Rauchender Elternteil			
Anzahl der Probanden	14	11	15
Median	75,8	96,1	76,2
Mittelwert	78,0	82,5	76,8
Max	128,5	140,2	167,6
Min	40,0	32,6	42,8
Standardabweichung	±25,7	±32,5	±32,9

Tab. 14: Messwerte bei Kindern aus Raucherhaushalten, unterteilt nach der/den im Haushalt rauchenden Person/en.

### 3.1.5.3 Vergleich nach überwiegendem Ort des Zigarettenkonsums

In Abhängigkeit von den Angaben der Eltern im umweltmedizinisch-allergologischen Fragebogen zu den örtlichen Rauchgewohnheiten ergaben sich bei überwiegendem Tabakkonsum im Haus/häuslichen Umfeld mit 81,6 pg/g Hb eine im Mittel höhere Hb-Adduktkonzentration als bei Kindern rauchender Eltern, die nach eigenen Angaben überwiegend in örtlicher/räumlicher Distanz zu Kleinkindern/Kindern („außer Haus“) rauchten (Mittelwert 76,7 pg/g Hb) (Abb. 21, Tab. 15).

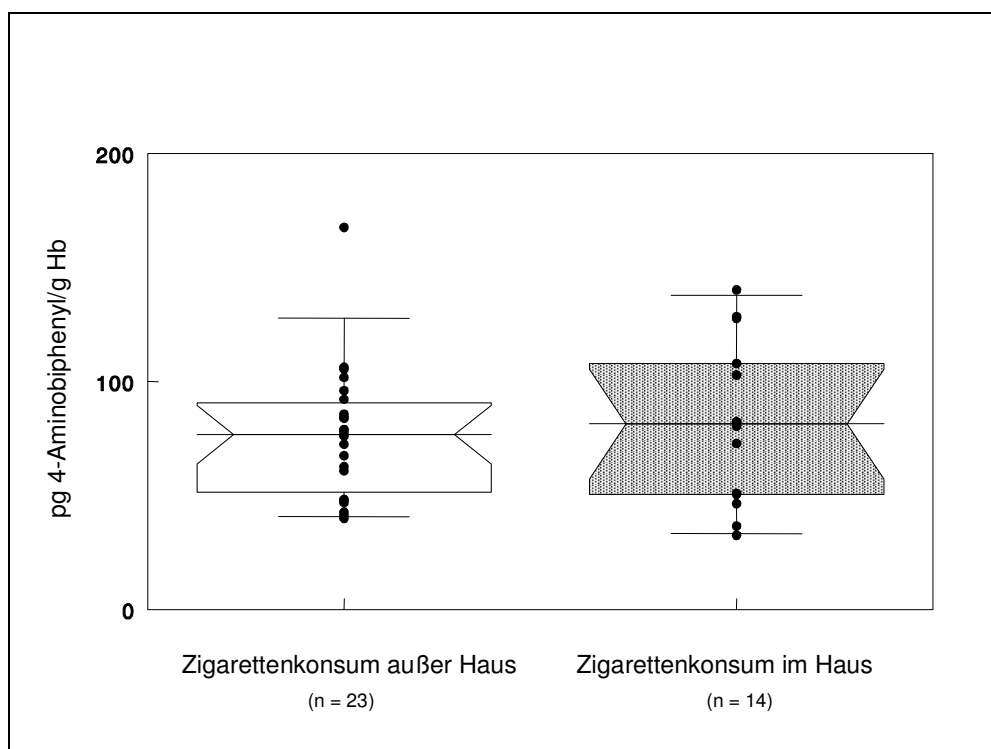


Abb. 21: Hämoglobin-Adduktspiegel (4-Aminobiphenyl, pg/g Hb) von Kindern aus Raucherhaushalten, unterteilt nach den örtlichen/räumlichen Rauchgewohnheiten der Eltern.

Gruppe	ETS-belastet	
	außer Haus	im Haus
Anzahl der Probanden	23	14
Median	76,7	81,4
Mittelwert	76,7	81,6
Max	167,6	140,2
Min	40,0	32,6
Standardabweichung	±28,8	±35,7

Tab. 15: Messwerte bei Kindern aus Raucherhaushalten, unterteilt nach den örtlichen/räumlichen Rauchgewohnheiten der Eltern.

## 3.2 Allergien, Atemwegs- und Hauterkrankungen

Separat ausgewertet wurden die Fragebögen der Kinder, deren Blutproben mittels Biomonitoring analysiert wurden.

Es erfolgte eine Einteilung anhand der Rauchgewohnheiten in der häuslichen Umgebung. Unter der Annahme, dass eine frühere Passivrauch-Exposition bereits zu einer allergischen Sensibilisierung bzw. Atemwegserkrankungen geführt haben könnte, wurden ehemals passivrauchbelastete Kinder der Gruppe der Kinder aus Raucherhaushalten zugeteilt.

### 3.2.1 Allergien

Kinder aus Raucherhaushalten (ETS-Gruppe; n=46) wiesen mit 21,7% eine höhere Erkrankungsrate an Allergien als Kinder aus Nichtraucherhaushalten (Nicht-ETS-Gruppe; n=31) mit 19,4% auf. Unter Berücksichtigung einer genetischen Prädisposition (ein Elternteil/Eltern und/oder Großeltern selbst betroffen) war zudem der Anteil genetisch Prädisponierter in der ETS-Gruppe (40%) niedriger als in der Nicht-ETS-Gruppe (50%) (Abb. 22).

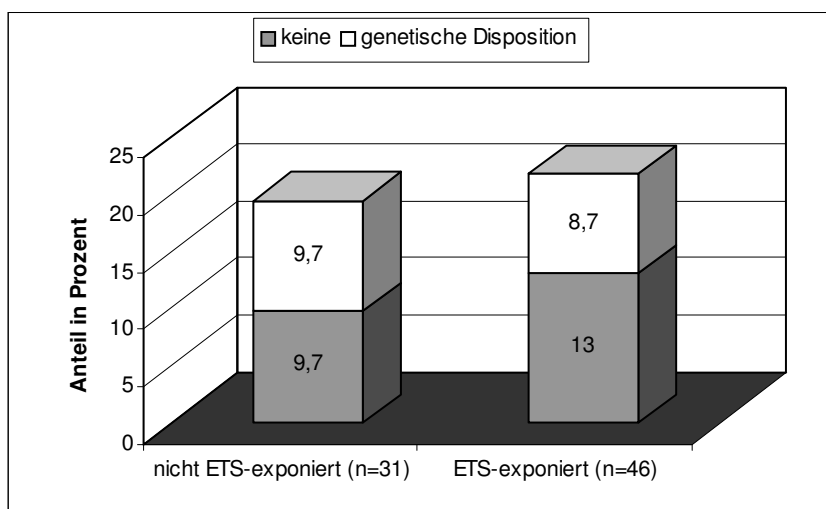


Abb. 22: Häufigkeit von Allergien bei Kindern aus Nichtraucher- und Raucherhaushalten.

### 3.2.2 Lungen- und Bronchialerkrankungen

Bei Kindern aus Raucherhaushalten wurden chronische Bronchitiden (15,6%) sowie Asthma bronchiale (11,1%) häufiger diagnostiziert als bei Kindern aus Nichtraucherhaushalten (chron. Bronchitis/6,3%; Asthma bron./3,1%) (Abb. 23).

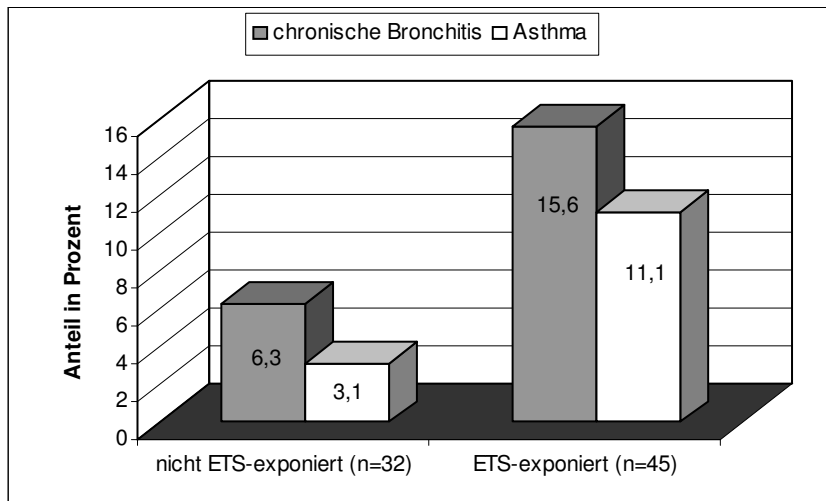


Abb. 23: Häufigkeit von Lungen- und Bronchialerkrankungen bei Kindern aus Nichtraucher- und Raucherhaushalten.

### 3.2.3 Hauterkrankungen (Neurodermitis)

Innerhalb der ETS-Gruppe (n=46) wurde Neurodermitis mit 23,9% gegenüber einer Erkrankungsquote von 9,7% bei Kindern aus Nichtraucherhaushalten (n=31) häufiger festgestellt. Jedoch war die genetische Prädisposition in der ETS-Gruppe (42,7%) ebenfalls höher (Nicht-ETS-Gruppe: 33,4%) (Abb. 24).

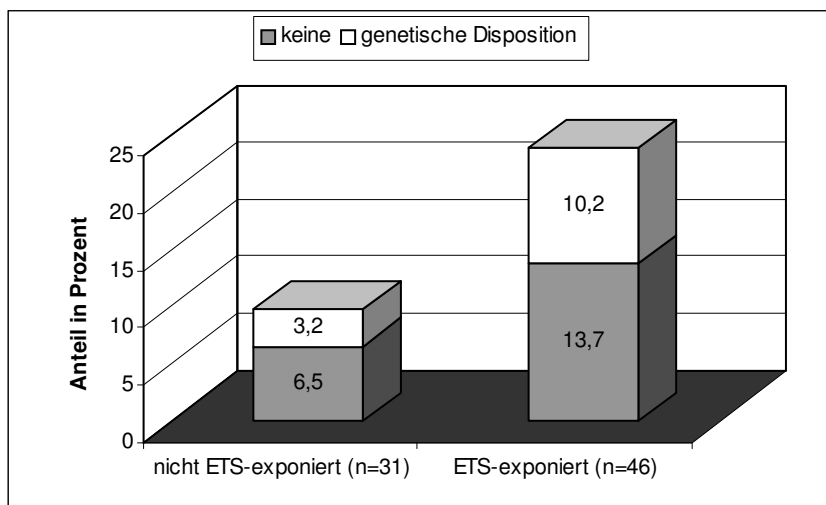


Abb. 24: Häufigkeit von Neurodermitis bei Kindern aus Nichtraucher- und Raucherhaushalten.

### 3.3 Fragebogenanalyse

Die Daten aus 211 Fragebögen, unterteilt in eine ETS/ehemals ETS-belastete (n=122; 57,8%) und eine nicht belastete Gruppe (n=89; 42,2%), wurden analysiert.

#### 3.3.1 Subjektive Beschwerdesymptomatik

An subjektiven, nicht ärztlich diagnostizierten Beschwerden, wurden folgende Symptome, Symptomkomplexe und Erkrankungen abgefragt (Tab.16).

- |     |   |
|-----|---|
| 1.  | Milchschorf, häufige Hautentzündungen im Windelbereich, Ekzem   |
| 2.  | Urtikaria, Quaddeln und Rötungen der Haut, Juckreiz             |
| 3.  | Schwellung der Augenlider, der Augenpartie, des Mundbereichs    |
| 4.  | Häufiger Husten als Säugling/Kleinkind, Bronchitis, Krupphusten |
| 5.  | Pfeifen und Röcheln in den Bronchien, Atemnot, Asthma           |
| 6.  | Häufiger Schnupfen, verstopfte Nase, Heuschnupfen               |
| 7.  | Niesanfälle (mehr als dreimal hintereinander)                   |
| 8.  | Stockschnupfen  |
| 9.  | Polypen im Nasenrachenraum                                      |
| 10. | Tonsillenhyperplasie  |
| 11. | Tonsillitis, mehr als zweimal pro Jahr                          |
| 12. | Mehr als sechsmal fieberhafte Erkältungskrankheiten pro Jahr    |
| 13. | Magen-Darmbeschwerden, Durchfälle mehr als sechsmal pro Jahr    |
| 14. | bestehende oder bestandene Wurmerkrankungen                     |

Tab. 16: Symptome, Symptomkomplexe und Erkrankungen.

Dabei führten drei der abgefragten Symptome/Symptomkomplexe bzw. Erkrankungen zu größeren Unterschieden. 30,6% der Kinder aus Nichtraucher-Haushalten (n=89) gaben an, an Stockschnupfen (Abb.25, Punkt 8) zu leiden. 58,3% litten an Polypen im Nasenrachenraum (Abb.25, Punkt 9). Rezidivierende, fieberhafte Infekte (Abb.25, Punkt 12) beschrieben 23,0%.

Im Vergleich hierzu litten 22,9% der passivrauchenden Kinder (n=122) an Stockschnupfen, 45,1% an vergrößerte Gaumenmandeln. Eine erhöhte Infektanfälligkeit konnte bei 13,9% der exponierten Kinder ermittelt werden (Abb. 25).

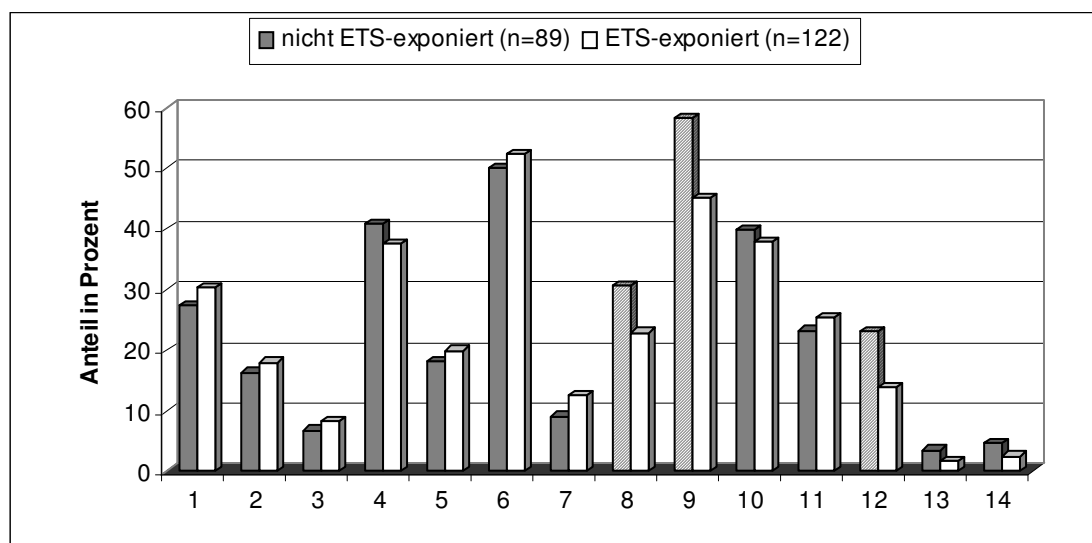


Abb. 25: Subjektive Beschwerdesymptomatik bei ETS-exponierten und nicht-exponierten Kindern in Prozent.

## Vergleich nach Alter

In der Gruppe der 2-8-Jährigen ließen sich ähnliche Verteilungen beobachten. Stockschnupfen (Abb. 26, Punkt 8) zeigten 28,6% der nicht ETS-exponierten Kinder (n=59), Gaumenmandelhyperplasien (Abb. 26, Punkt 9) beschrieben 72,7%. 50% der Befragten gaben Tonsillenhyperplasien (Abb. 26, Punkt 10) an, 31,6% eine erhöhte Infektanfälligkeit (Abb. 26, Punkt 12).

ETS-belastete Kinder (n=60) zeigten vergleichsweise niedrigere Werte. 19,6% klagten über Stockschnupfen, über Polypen 44,6%. 39,7% der passivrauchenden Kinder zeigten vergrößerte Rachenmandeln und nur 18,3% litten an rezidivierenden, fieberhaften Erkältungskrankheiten (Abb. 26).

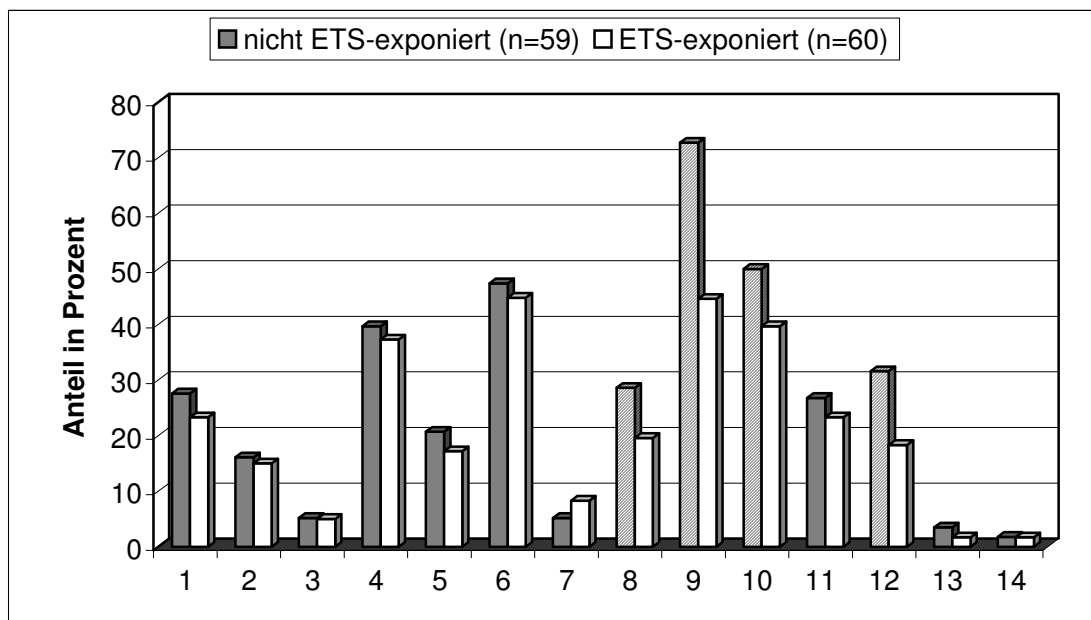


Abb. 26: Unterteilung der subjektiven Beschwerdesymptomatik bei ETS-exponierten und nicht-exponierten Kindern in zwei Altersklassen: 2-8-Jährige.



In der Gruppe der 9-16-Jährigen konnten einige Beschwerdekompexe gehäuft in der ETS-belasteten Gruppe (n=62) beobachtet werden. Hier gaben 37,1% an, in der frühen Kindheit an Milchschorf, häufigen Entzündungen im Windelbereich und Ekzemen (Abb. 27, Punkt 1) gelitten zu haben. 22,6% beschrieben asthmatische Beschwerden (Abb. 27, Punkt 5), 45,6% Polypen im Nasenrachenraum (Abb. 27, Punkt 9). Hyperplastische Tonsillen (Abb. 27, Punkt 10) beklagten 36,2%, häufige Tonsillitiden (Abb. 27, Punkt 11) 27,4%.

26,7% Kinder nichtrauchender Eltern gleicher Altersklasse (n=30) bejahten Milchschorf, gehäufte Windeldermatitis, sowie Ekzeme in früher Kindheit. An asthmatischen Beschwerden litten 13,3%. 31,0% gaben vergrößerte Gaumenmandeln an, 20,7% Tonsillenhyperplasien. Rezidivierende Tonsillitiden beklagten 20,7% der nicht exponierten Kinder (Abb. 27).

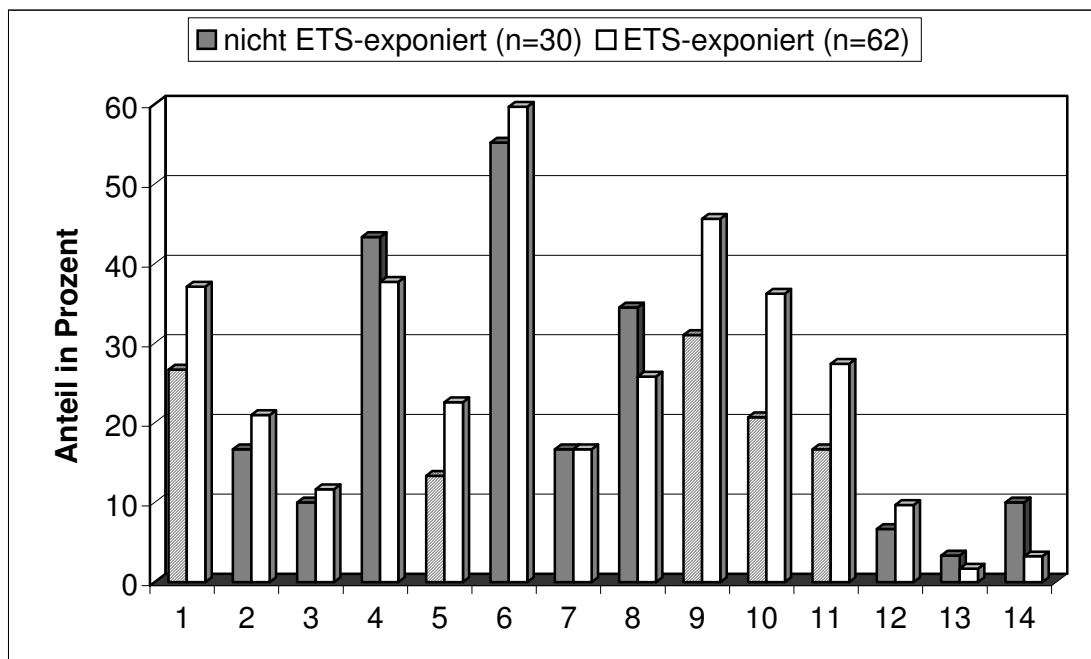


Abb. 27: Unterteilung der subjektiven Beschwerdesymptomatik bei ETS-exponierten und nicht-exponierten Kindern in zwei Altersklassen: 9-16-Jährige.

### 3.3.2 Nahrungsmittel-Unverträglichkeit

Nahrungsmittel-Unverträglichkeiten fanden sich mit 17,7% häufiger in der nicht ETS-exponierten Gruppe (n=85) als bei ETS-exponierten Kindern mit 12,0% (n=85) (Abb. 28).

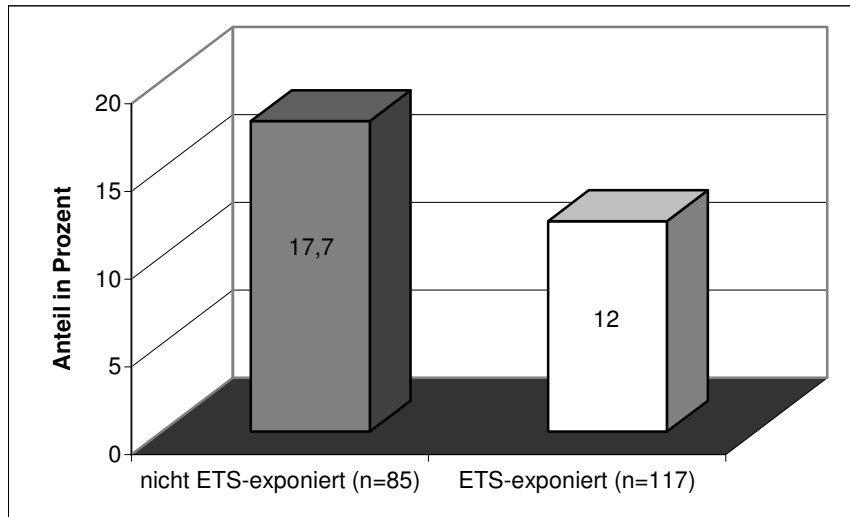


Abb. 28: Nahrungsmittel-Unverträglichkeit bei ETS-exponierten und nicht-exponierten Kindern in Prozent.

### 3.3.3 Hyperreagibilität nach Insektenstich

Eine vermehrte Reaktion nach Insektenstich zeigten 28,6% der nicht ETS-exponierten Kinder (n=84), während bei 21,7% der ETS-exponierten Kinder (n=115) Überreaktionen zu beobachten waren (Abb. 29).

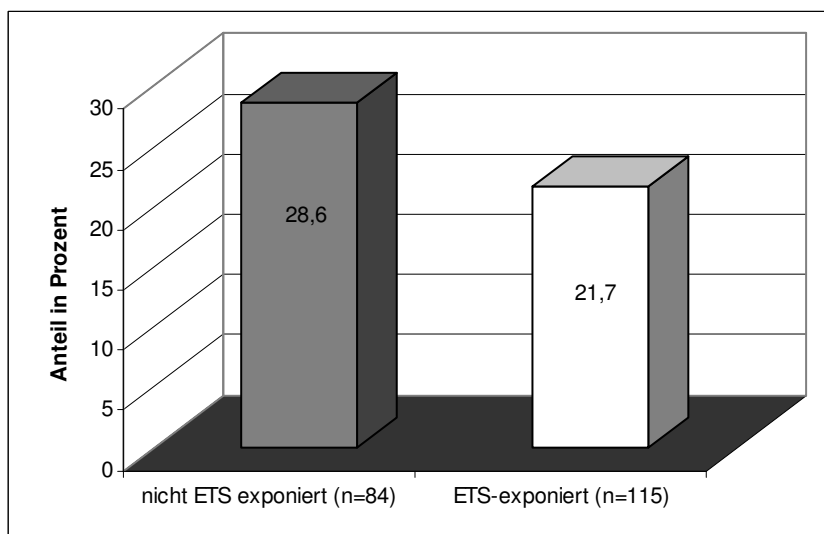


Abb. 29: Hyperreagibilität nach Insektenstich bei ETS-exponierten und nicht-exponierten Kindern in Prozent.

### 3.3.4 Allergien

22,7% der ETS-belasteten Kinder (n=122) litten an Allergien gegenüber 15,9% in der nicht ETS-exponierten Gruppe (n=89). Zudem lag der prozentuale Anteil genetisch Prädisponierter in der ETS-Gruppe (37,0%) niedriger als bei unbelasteten Kindern (42,9%) (Abb. 30).

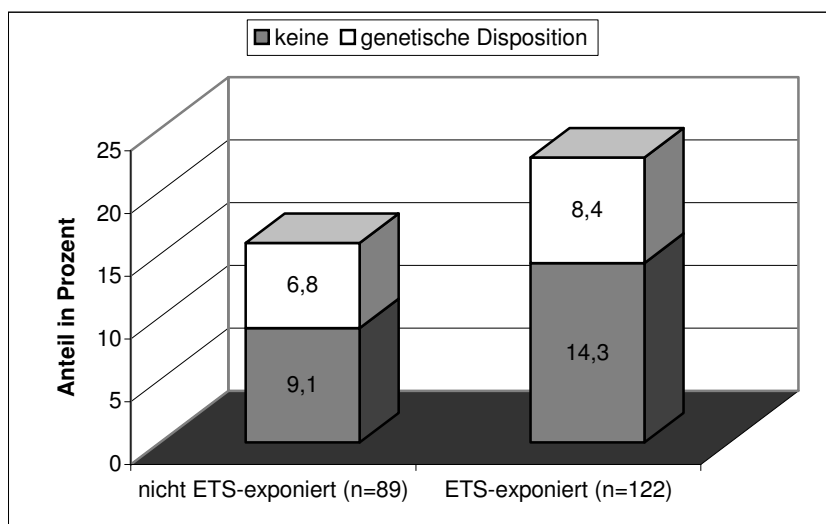


Abb. 30: Allergische Erkrankungen bei ETS-exponierten und nicht-exponierten Kindern in Prozent.

### 3.3.4.1 Art der Allergien (Einfach-, Mehrfach-, Milbenallergie)

Nach Unterteilung in Einfach- und Mehrfachallergien konnten in der ETS-exponierten Gruppe (n=87) 11,9% Einfachallergien ermittelt werden gegenüber 10,4% in der nicht ETS-exponierten Gruppe (n=118).

Verglichen mit den nicht-exponierten Kindern (4,6%) war die Rate an Mehrfachallergien in der passivrauchenden Gruppe mit 10,2% deutlich erhöht.

Betrachtet man isoliert die Entwicklung von Milbenallergien, so konnte diese ebenfalls häufiger bei ETS-exponierten (n=118; 10,2%) als bei nicht ETS-exponierten Kindern (n=87; 4,6%) diagnostiziert werden. (Abb. 31).

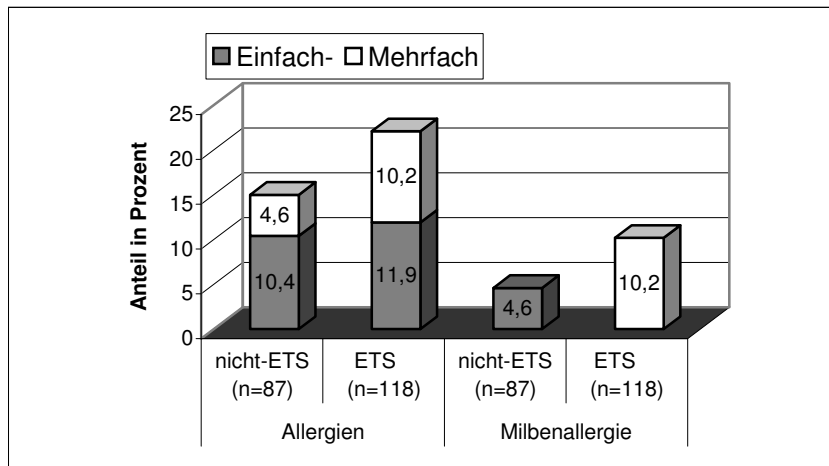


Abb. 31: Unterteilung der Allergien bei ETS-exponierten und nicht-exponierten Kindern in Einfach-, Mehrfach- und Milbenallergien.

### 3.3.4.2 Vergleich nach Alter und Geschlecht

Unterteilt man die Hauptgruppe in zwei Altersklassen (2-8 Jahre und 9-16 Jahre), so war sowohl in der ETS-exponierten wie auch in der nicht ETS-exponierten Gruppe der überwiegende Anteil an Allergien in der höheren Altersklasse zu finden.

Während in der Gruppe der 2-8-jährigen 6,9% der nicht ETS-belasteten und 14,4% der ETS-belasteten Kinder an Allergien litten, waren dies in der Gruppe der 9-16-jährigen 33,3% (Nicht-ETS-Gruppe) bzw. 30,7% (ETS-Gruppe).

Die Unterteilung nach Geschlecht ergab eine höhere Allergierate zugunsten der männlichen Kinder.

In der Nicht-ETS-Gruppe zeigten 18,2% der männlichen gegenüber 12,1% der weiblichen Kinder Allergien. Die gleichen Ergebnisse haben sich in der ETS-Gruppe ergeben. Hier litten 30% der männlichen und 15,3% der weiblichen Kinder an Allergien (Abb. 32).

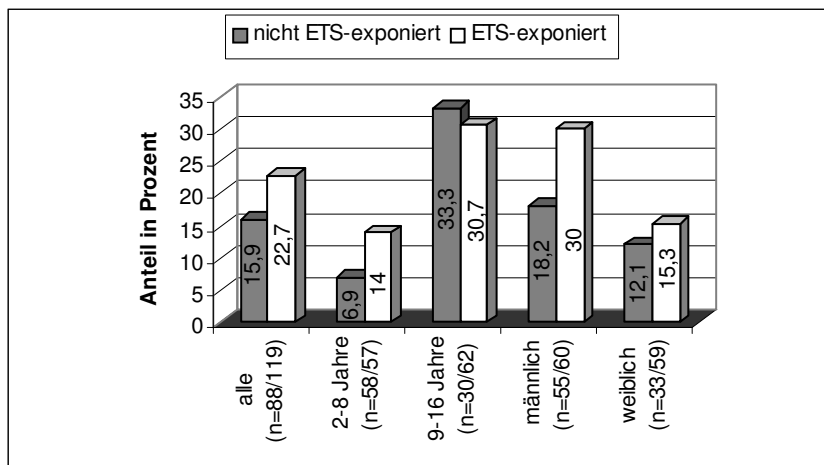


Abb. 32: Unterteilung der Allergien bei ETS-exponierten und nicht-exponierten Kindern nach Alter und Geschlecht.

### 3.3.5 Hals-, Nasen- und Ohrenerkrankungen oder -Operationen

10,3% der ETS-belasteten Kinder (n=116) litten an Sinusitis, 23,3% an Tonsillitis. Hingegen wurde bei 2,3% der nicht ETS-exponierten Kinder (n=87) Sinusitiden, bei 18,4% Tonsillitiden diagnostiziert.

Tubenfunktionsstörungen wurden häufiger in der nicht ETS-exponierten Gruppe beobachtet. 40,2% litten an Paukenergüssen, 26,4% der Kinder mussten operativ mit einer Paukendrainage versorgt werden. Im Vergleich hierzu fanden sich in der ETS-exponierten Gruppe 18,1% mit Paukenergüssen, drainiert wurden 22,4%.

Einer Adenotomie mussten sich häufiger Kinder aus Nichtraucher- (54,0%) als Kinder aus Raucherhaushalten (40,5%) unterziehen (Abb. 33).

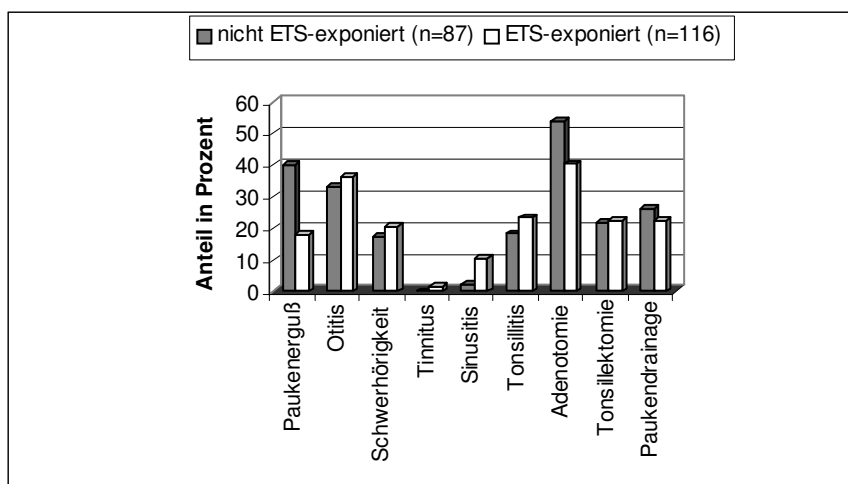


Abb. 33: HNO-Erkrankungen und -Operationen bei ETS-exponierten und nicht-exponierten Kindern in Prozent.

## Vergleich nach Alter

Eine weitere Unterteilung in Altersklassen zeigt eine ähnliche prozentuale Verteilung der Erkrankungen bzw. Operationen im HNO-Bereich bei den 2-8-Jährigen.

In der nicht ETS-exponierten Gruppe (n=59) wurden 50,9% 2-8-Jährige mit Paukenergüssen beobachtet, paukendrainiert wurden 28,8%. Otitiden konnten bei 35,6% ermittelt werden.

ETS-exponierte Kinder gleicher Altersklasse (n=57) zeigten zu 26,3% Paukenergüsse, 19,3% erhielten eine Drainage. 29,8% dieser Gruppe litten an Otitis.

Sinusitis wurde bei 3,5%, Tonsillitis bei 21,1% der Kinder aus Raucherhaushalten diagnostiziert, im Vergleich zu 0% bzw. 17,0% bei Kindern aus Nichtraucherhaushalten (Abb. 34).

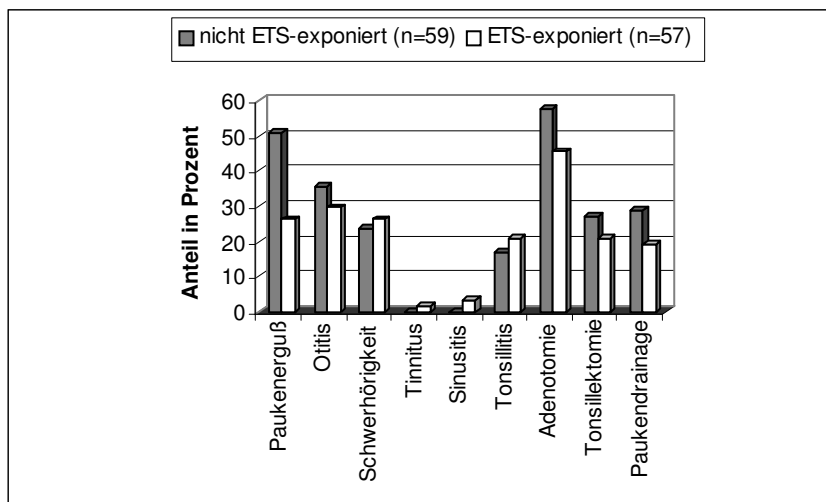


Abb. 34: Unterteilung der HNO-Erkrankungen und -Operationen bei ETS-exponierten und nicht-exponierten Kindern in zwei Altersklassen: 2-8-Jährige.

In der höheren Altersklasse (9-16-Jährige) nahm die Zahl der Paukenergüsse in beiden Gruppen ab. 17,9% zeigten dies in der nicht ETS-exponierten (n=28), 10,2% in der ETS-exponierten Gruppe (n=59).

Hingegen litten 42,4% der älteren, passivrauchbelasteten Kinder häufiger an Otitiden, gegenüber 28,6% der unbelasteten Kinder.

Sinusitiden und Tonsillitiden wurden sowohl in der ETS- (17,0% bzw. 25,4%), wie auch in der Nicht-ETS-Gruppe (7,1% bzw. 21,4%) häufiger bei 9-16- als bei 2-8-Jährigen diagnostiziert (Abb. 35).

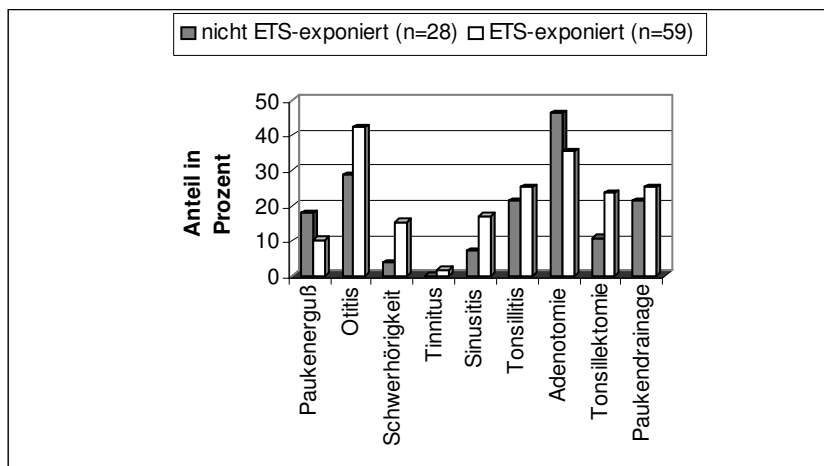


Abb. 35: Unterteilung der HNO-Erkrankungen und -Operationen bei ETS-exponierten und nicht-exponierten Kindern in zwei Altersklassen: 9-16-Jährige.



### 3.3.6 Lungen- und Bronchialerkrankungen

12,2% der ETS-exponierten Kinder (n=115) litten an einer chronischen Bronchitis gegenüber 14,0% in der nicht exponierten Gruppe (n=86). Asthma wurde bei 8,7% der Kinder aus Raucherhaushalten diagnostiziert, im Vergleich zu 2,3% bei Kindern aus Nichtraucherhaushalten (Abb. 36).

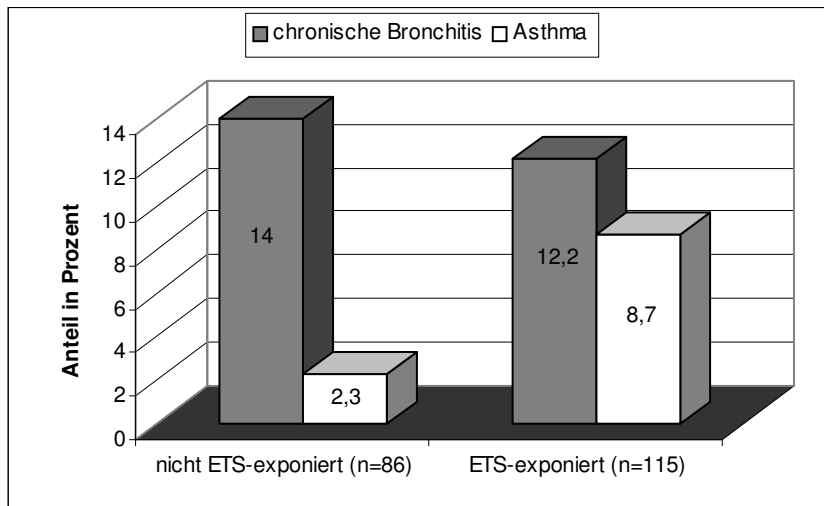


Abb. 36: Lungen- und Bronchialerkrankungen bei ETS-exponierten und nicht-exponierten Kindern in Prozent.

### 3.3.6.1 Vergleich nach Alter

Nach Unterteilung in zwei Altersklassen stieg der Anteil an chronischen Bronchitiden bei 2-8-Jährigen nicht ETS-exponierten Kindern an (n=58; 17,2%), während er bei ETS-exponierten Kindern abnahm (n=54; 9,3%). Asthmatische Kinder fanden sich häufiger in der ETS-belasteten Gruppe (7,1%) als bei nicht ETS-belasteten Kindern (1,7%) (Abb. 37).

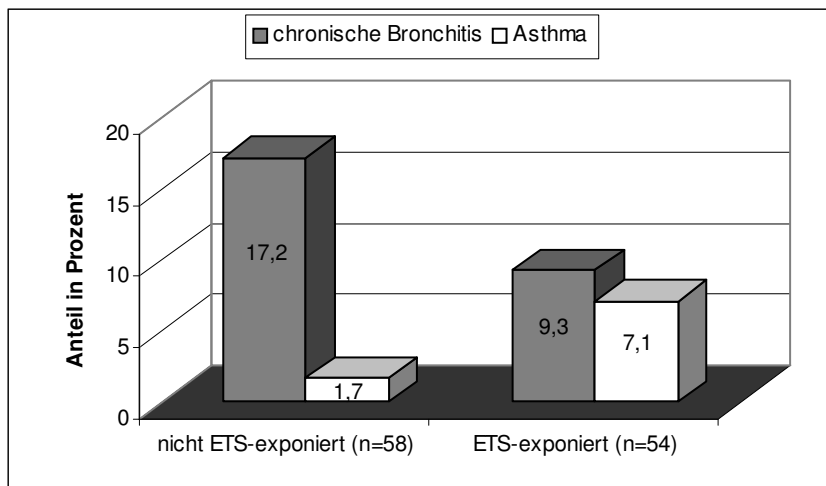


Abb. 37: Lungen- und Bronchialerkrankungen bei ETS-exponierten und nicht-exponierten Kindern in Prozent: 2-8-Jährige.

In der höheren Altersklasse (9-16 Jahre) wurde die größere Anzahl an Kindern mit chronischer Bronchitis in der ETS-exponierten Gruppe (n=61) gefunden. Hier litten 14,8% an chronischer Bronchitis, aber nur 7,1% der nicht ETS-exponierten Kinder (n=28). Ebenso wurde Asthma bronchiale häufiger in der ETS-belasteten (9,8%) als in der nicht belasteten Gruppe (3,6%) diagnostiziert (Abb. 38).

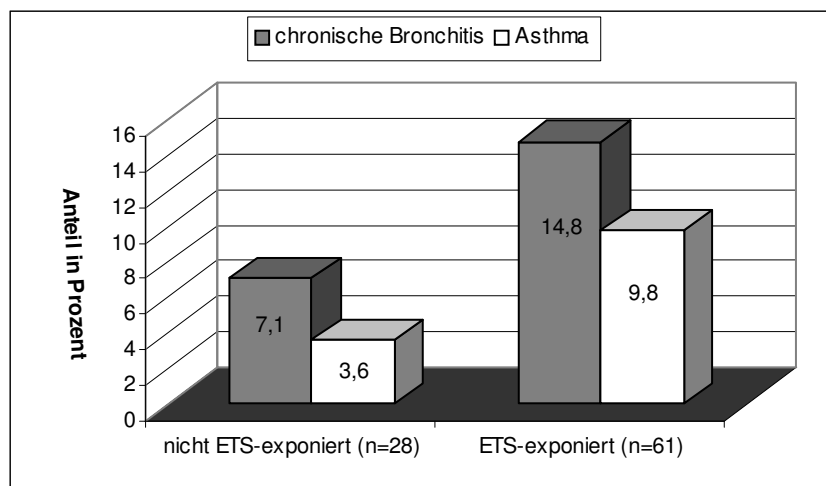


Abb. 38: Einteilung der Lungen- und Bronchialerkrankungen bei ETS-exponierten und nicht-exponierten Kindern in zwei Altersklassen: 9-16-Jährige.

### 3.3.6.2 Vergleich nach Geschlecht

Die Unterteilung nach Geschlecht ergab bei den männlichen wie bei den weiblichen Kindern eine ähnliche Werteverteilung, wobei der höhere Anteil an Asthmatikern jeweils in der Gruppe mit Passivrauchbelastung und chronische Bronchitiden häufiger bei Kindern nichtrauchender Eltern beobachtet wurden.

Asthma wurde sowohl in der ETS- wie auch in der Nicht-ETS-Gruppe häufiger bei männlichen (ETS: n=59, 10,2%; Nicht-ETS: n=54, 3,7%) als bei weiblichen Kindern (ETS: n=56, 7,1%; Nicht-ETS: n=32, 0%) festgestellt, während chronische Bronchitiden häufiger bei weiblichen (ETS: 12,5%; Nicht-ETS: 15,6%) als bei männlichen Kindern (ETS: 11,9%; Nicht-ETS 3,7%) vorkamen (Abb. 39, 40).

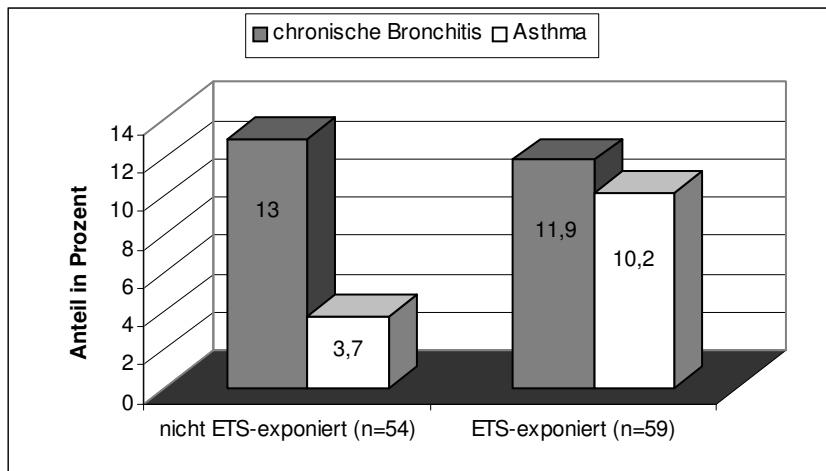


Abb. 39: Unterteilung der Lungen- und Bronchialerkrankungen bei ETS-exponierten und nicht-exponierten männlichen Kindern.

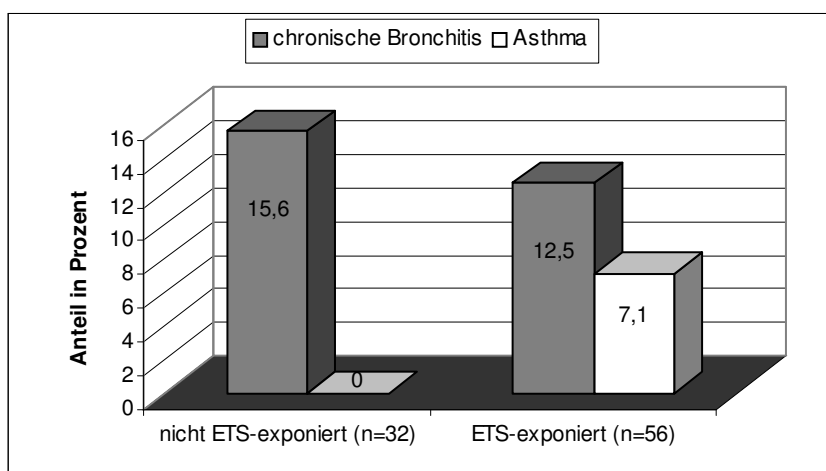


Abb. 40: Unterteilung der Lungen- und Bronchialerkrankungen bei ETS-exponierten und nicht-exponierten weiblichen Kindern.

### 3.3.7 Hautkrankheiten

An Neurodermitis erkrankte Kinder waren in ähnlich hohen Prozentzahlen sowohl in der ETS-exponierten (n=114, 14,9%) wie auch in der nicht exponierten Gruppe (n=80; 13,8%) zu finden. Darüber hinaus war auch die genetische Prädisposition in beiden Gruppen (ETS: 35,3%; Nicht-ETS: 36,4%) annähernd gleich hoch (Abb. 41).

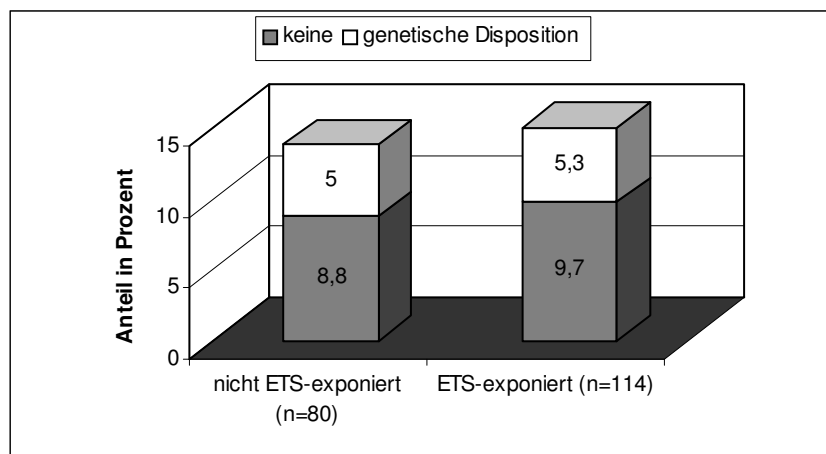


Abb. 41: Neurodermitis bei ETS-exponierten und nicht-exponierten Kindern in Prozent.

### 3.3.8 Stillgewohnheiten und -dauer

#### 3.3.8.1 Allergische Erkrankungen (Allgemein)

Kein Zusammenhang konnte zwischen der Stilldauer und der Rate an Allergien hergestellt werden. Hier zeigten in beiden Gruppen die nicht gestillten Kinder prozentual die niedrigsten Werte.

In der Gruppe der Mütter, die ihre Kinder nicht gestillt hatten (nicht ETS-exponiert: n=16; ETS-exponiert: n=37), wurden bei 13,5% der Kinder mit Passivrauchbelastung Allergien beobachtet, gegenüber 12,5% in der nicht ETS-exponierten Gruppe.

Wurden die Kinder weniger als 6 Monate gestillt (nicht ETS-exponiert: n=22; ETS-exponiert: n=42), litten 31,7% der exponierten Kinder an Allergien, ohne Tabakrauchexposition lag die Allergierate bei 18,2%.

Bei einer Stilldauer von mehr als 6 Monaten (nicht ETS-exponiert: n=46; ETS-exponiert: n=41) entwickelten 17,4% der unbelasteten und 20,5% der ETS-belasteten Kinder Allergien (Abb. 42).

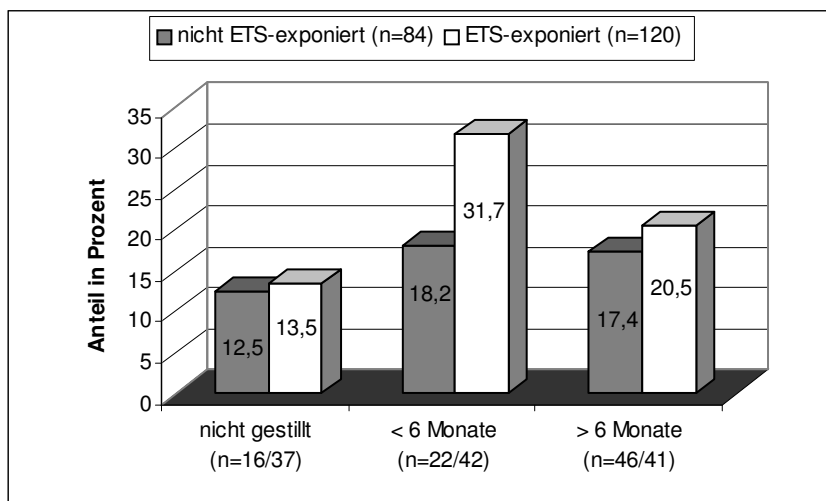


Abb. 42: Einfluss der Stilldauer bei ETS-exponierten und nicht-exponierten Kindern auf die Entstehung von Allergien in Prozent.

### 3.3.8.2 Lungen- und Bronchialerkrankungen

Hinsichtlich der Entwicklung chronischer Bronchitiden zeigten Kinder aus Nicht-raucherhaushalten bei einer Stilldauer von mehr als 6 Monaten (n=46) die niedrigste Erkrankungsrate (8,7%) gegenüber nicht (n=16; 18,8%) bzw. kürzer gestillten Kindern (n=21; 23,8%).

Ebenso wurde Asthma bronchiale häufiger bei nicht gestillten (n=16; 6,3%) als bei gestillten Kindern (<6 Mo: n=21, 0%; >6 Mo: n=46, 2,2%) beobachtet.

Demgegenüber war bei Kindern rauchender Eltern keine niedrigere Erkrankungsrate durch mütterliches Stillen zu erkennen. Während 8,6% der nicht gestillten Kinder (n=35) an chronischer Bronchitis litten, wurde dies bei 12,2% (<6 Mo: n=41) bzw. 10,5% (>6 Mo: n=38) der gestillten Kinder diagnostiziert.

An Asthma bronchiale erkrankten 8,82% der nicht gestillten Kinder (n=34) verglichen mit 4,88% (<6 Mo: n=41) bzw. 13,16% (>6 Mo: n=38) der gestillten Kinder (Abb. 43, 44).

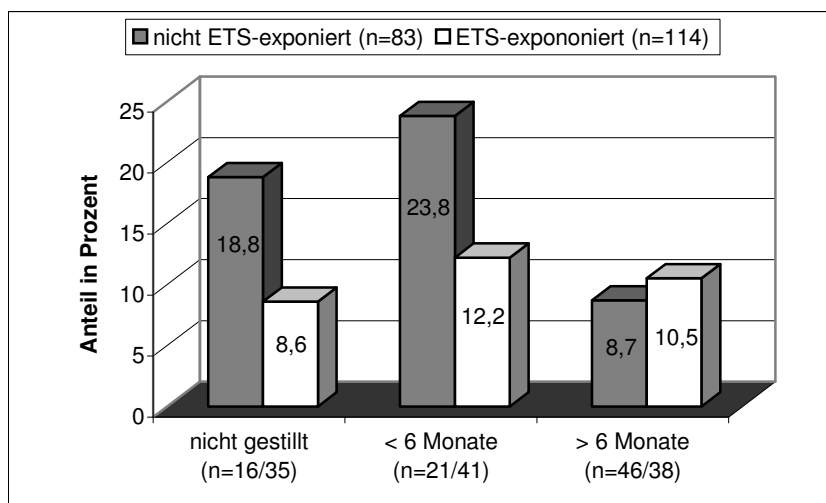


Abb. 43: Einfluss der Stilldauer auf die Entstehung von chronischer Bronchitis in Prozent.

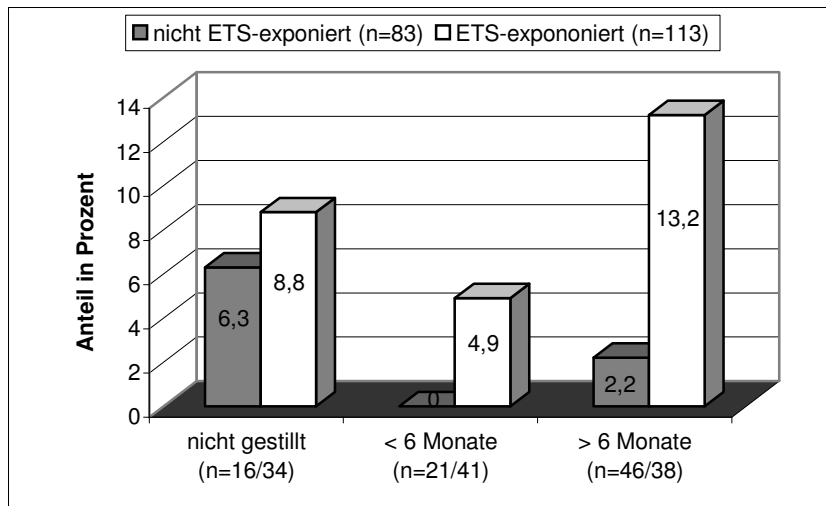


Abb. 44: Einfluss der Stilldauer auf die Entstehung von Asthma bronchiale in Prozent.

### 3.3.8.3 Neurodermitis

18,8% der nicht ETS-exponierten Kinder, die nicht gestillt wurden (n=16), entwickelten Neurodermitis, während bei gestillten Kindern (<6 Mo: n=20, 5%; >6 Mo: n=42, 11,9%) eine niedrigere Erkrankungsrate zu beobachten war.

In der Gruppe der ETS-belasteten Kinder fand sich mit 26,2% der höchste Anteil an Neurodermitis Erkrankten bei den am längsten gestillten Kindern (n=38), während nicht (n=35; 11,4%) bzw. kürzer gestillte Kinder (n=40; 10%) weniger häufig an Neurodermitis litten (Abb. 45).

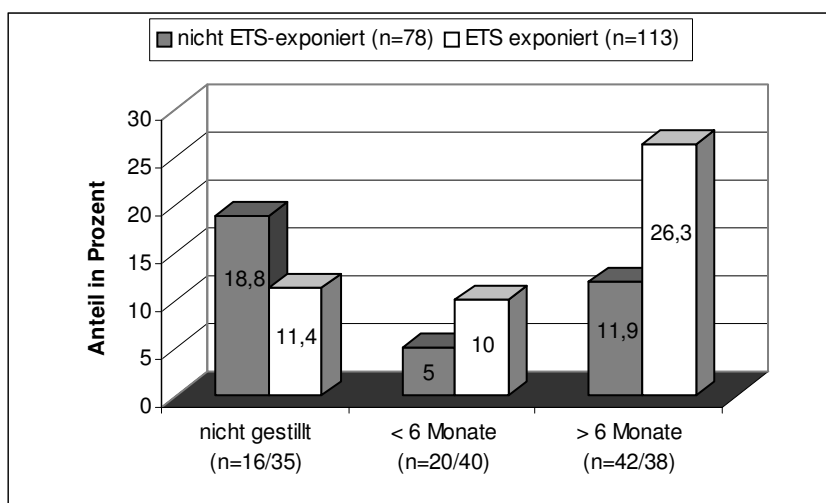


Abb. 45: Einfluss der Stilldauer bei ETS-exponierten und nicht-exponierten Kindern auf die Entstehung von Neurodermitis in Prozent.



### 3.3.9 Rauchgewohnheiten der Eltern

#### 3.3.9.1 Vergleich nach der Anzahl täglich konsumierter Zigaretten

##### 3.3.9.1.1 Allergische Erkrankungen (Allgemein)

Die Kinder aus Raucherhaushalten wurden nach der Anzahl der konsumierten Zigaretten pro Tag in drei Gruppen aufgeteilt.

Rauchten beide Elternteile weniger als 15 Zigaretten pro Tag (n=38), lag der Anteil allergisch erkrankter Kinder bei 23,7%. Ähnliche Werte ergaben sich mit 23,1% bei einem täglichen Zigarettenkonsum von 15 bis 39 Zigaretten (n=39). Den niedrigsten prozentualen Anteil an Kindern mit Allergien wurden in der mit 40 bis 79 Zigaretten pro Tag (n=21) am höchsten belasteten Gruppe gefunden. (Abb. 46).

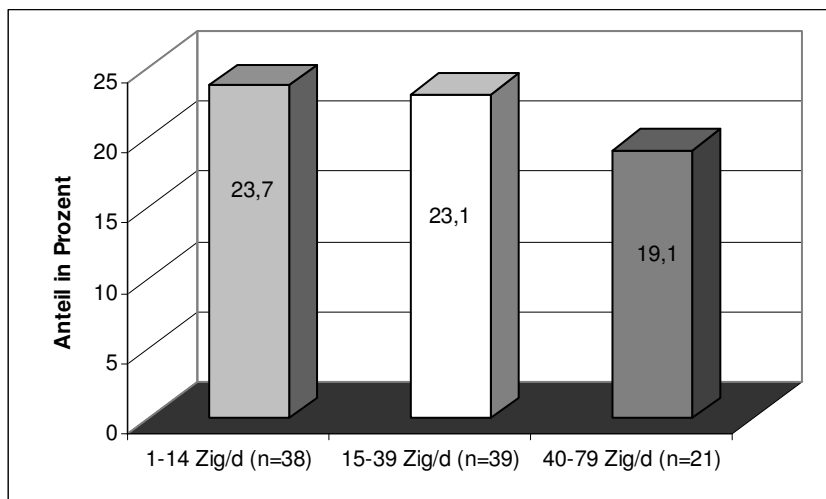


Abb. 46: Einfluss der elterlichen Rauchgewohnheiten bei ETS-exponierten Kindern auf die Entstehung von Allergien in Prozent. Unterteilung nach der Anzahl täglich konsumierter Zigaretten.

### 3.3.9.1.2 Lungen- und Bronchialerkrankungen

In der Gruppe der Kinder, deren Eltern bis zu 14 Zigaretten täglich rauchten (n=39), lag der Anteil an chronischen Bronchitiden bei 2,6%. Bei 15 bis 39 pro Tag gerauchten Zigaretten (n=37) konnte bei 10,8% eine chronische Bronchitis festgestellt werden. Der höchste prozentuale Anteil an chronischer Bronchitis erkrankter Kinder lag mit 26,3% in der am höchsten belasteten Gruppe mit einem täglichen Konsum von 40 bis 79 Zigaretten (n=19).

Demgegenüber zeigten Kinder bei einem elterlichen Zigarettenkonsum von 15-39 Zigaretten pro Tag die niedrigste Erkrankungsrate an Asthma bronchiale, im Vergleich zu 15,4% bzw. 15,8% in der Gruppe mit weniger als 14 bzw. mehr als 40 Zigaretten pro Tag (Abb. 47).

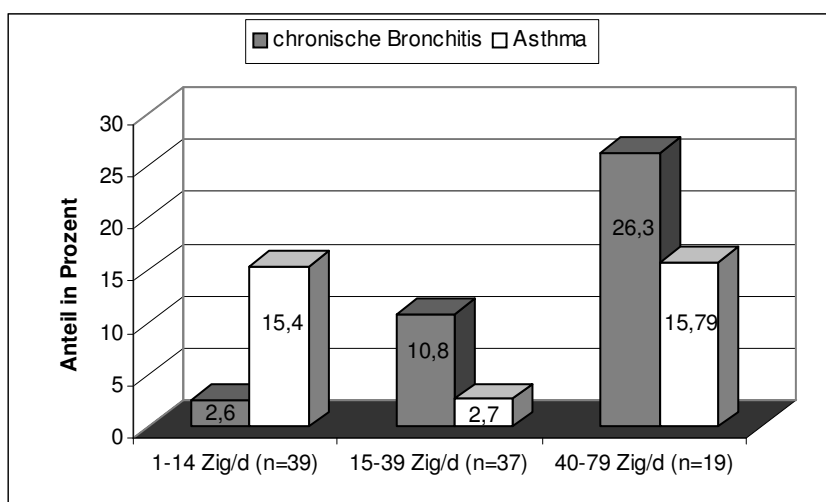


Abb. 47: Einfluss der elterlichen Rauchgewohnheiten bei ETS-exponierten Kindern auf die Entstehung von Lungen- und Bronchialerkrankungen in Prozent. Unterteilung nach der Anzahl täglich konsumierter Zigaretten.

### 3.3.9.1.3 Hauterkrankungen (Neurodermitis)

Kein Zusammenhang ergab sich zwischen der Anzahl der täglich konsumierten Zigaretten und der Erkrankungsrate an Neurodermitis. Während 20,5% der Kinder bei einem elterlichen Zigarettenkonsum von bis zu 14 Zigaretten pro Tag (n=39) an Neurodermitis litten, erkrankten 10,8% bei 15 bis 39 (n=37) bzw. 20% bei 40 bis 79 Zigaretten pro Tag (n=20) (Abb. 48).

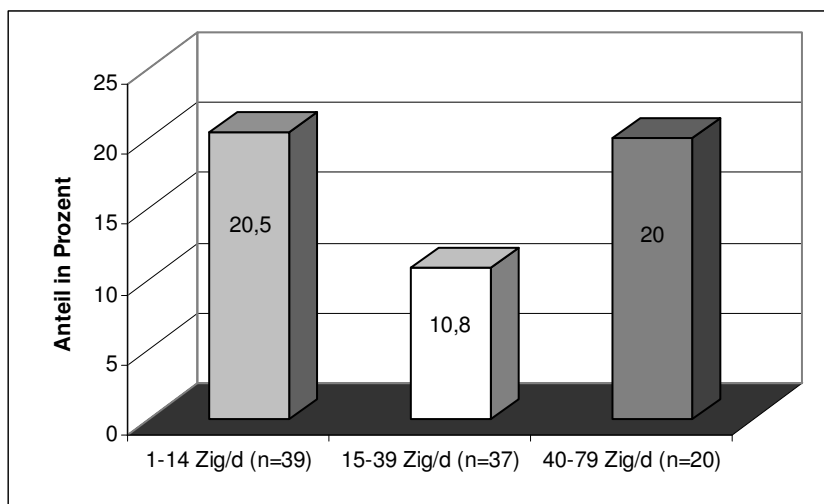


Abb. 48: Einfluss der elterlichen Rauchgewohnheiten bei ETS-exponierten Kindern auf die Entstehung von Neurodermitis in Prozent. Unterteilung nach der Anzahl täglich konsumierter Zigaretten.

### 3.3.9.2 Einteilung nach der im Haushalt rauchenden Person

#### 3.3.9.2.1 Allergische Erkrankungen (Allgemein)

ETS-exponierte Kinder wurden weiter in Hinblick auf das Rauchverhalten der Eltern analysiert und in drei Gruppen, je nach rauchendem Elternteil (Vater, Mutter, beide), unterteilt.

Allergien wurden bei 30,8% der Kinder beobachtet, deren Väter rauchten (n=39). Rauchte nur die Mutter (n=15), entwickelten 20% der Kinder Allergien. Waren beide Elternteile Raucher (n=37), fanden sich 16,2% allergisch erkrankte Kinder (Abb. 49).

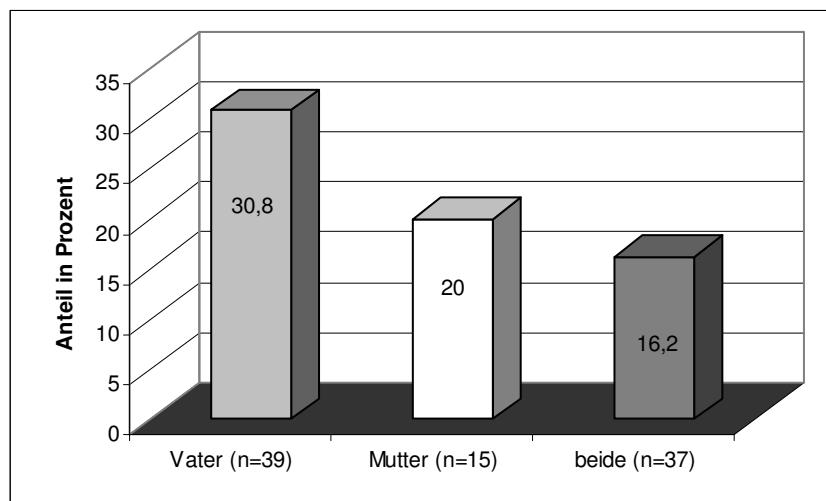


Abb .49: Einfluss der elterlichen Rauchgewohnheiten bei ETS-exponierten Kindern auf die Entstehung von Allergien in Prozent. Einteilung nach den im Haushalt rauchenden Personen.

### 3.3.9.2.2 Lungen- und Bronchialerkrankung

Lag die Passivrauchbelastung allein väterlicherseits (n=39), wurde bei 7,7% der Kinder eine chronische Bronchitis diagnostiziert, 10,3% erkrankten an Asthma bronchiale. War nur die Mutter Raucherin (n=15), litten 6,7% an Asthma bronchiale, chronische Bronchitis wurde nicht beobachtet. Trugen Vater und Mutter zur Passivrauchexposition bei (n=34), lag der prozentuale Anteil an chronischer Bronchitis bei 17,7%, an Asthma bronchiale bei 8,8% (Abb. 50).

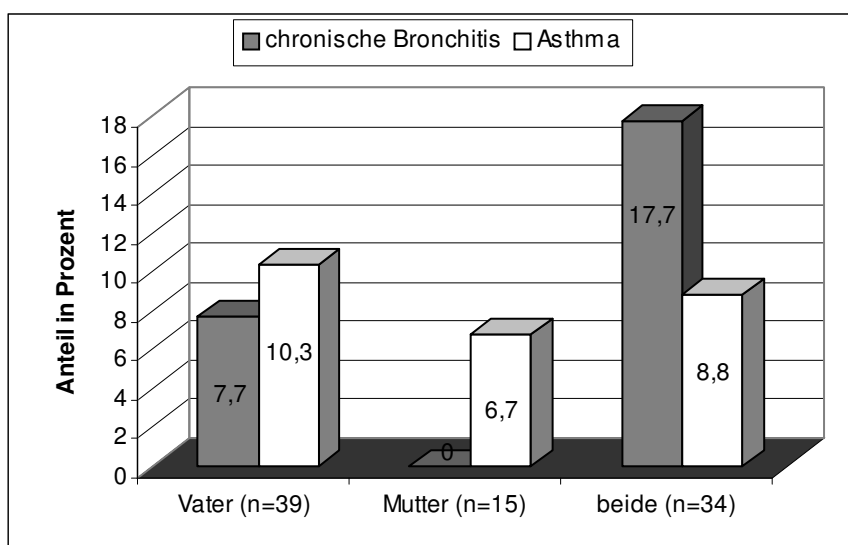


Abb. 50: Einfluss der elterlichen Rauchgewohnheiten bei ETS-exponierten Kindern auf die Entstehung von Lungen- und Bronchialerkrankungen in Prozent. Unterteilung nach den im Haushalt rauchenden Personen.

### 3.3.9.2.3 Hauterkrankungen (Neurodermitis)

An Neurodermitis erkrankten 18,4% der Kinder, deren Väter rauchten (n=38), während 13,3% eine rauchende Mutter (n=15) hatten. Waren beide Elternteile Raucher (n=35), betrug der Anteil an Neurodermitis erkrankter Kinder 14,3% (Abb. 51).

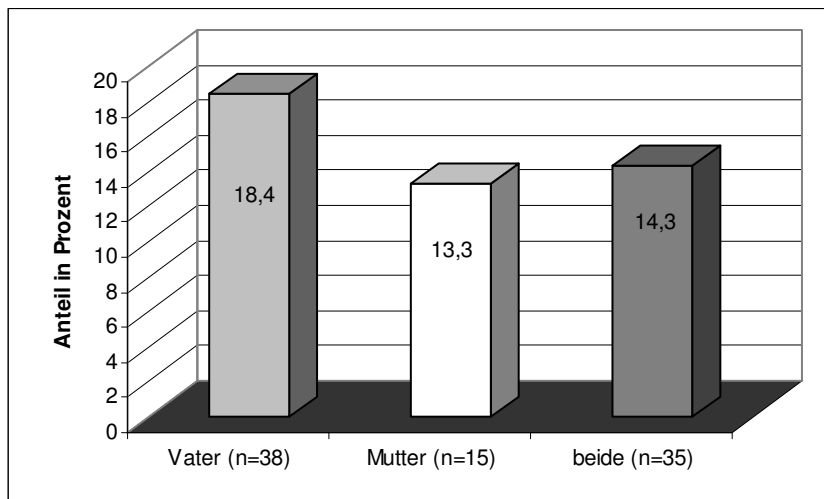


Abb. 51: Einfluss der elterlichen Rauchgewohnheiten bei ETS-exponierten Kindern auf die Entstehung von Neurodermitis in Prozent. Unterteilung nach den im Haushalt rauchenden Personen.

### 3.3.9.3 Einteilung nach dem Ort des Zigarettenkonsums

#### 3.3.9.3.1 Allergische Erkrankungen (Allgemein)

Eine weitere Unterteilung der tabakrauchbelasteten Kinder erfolgte nach dem Ort des Zigarettenkonsums in zwei Gruppen (im oder außerhalb des Haushaltes).

Wurde im elterlichen Haushalt geraucht (n=38), litten 18,4% der Kinder an Allergien im Vergleich zu 22,6% der Kinder, deren Eltern angaben, außerhalb des Haushaltes (n=53) zu rauchen (Abb. 52).

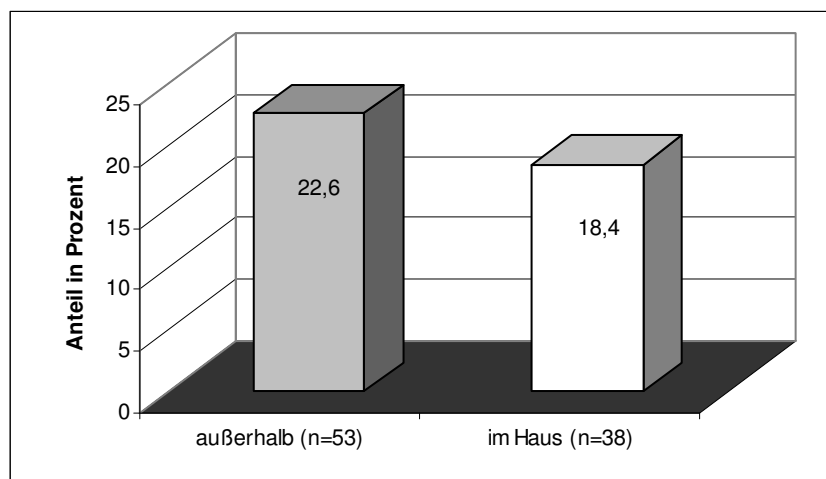


Abb. 52: Einfluss der elterlichen Rauchgewohnheiten bei ETS-exponierten Kindern auf die Entstehung von Allergien in Prozent. Unterteilung nach dem Ort des Zigarettenkonsums.

### 3.3.9.3.2 Lungen- und Bronchialerkrankungen

Wurden die Zigaretten außerhalb des Haushaltes geraucht (n=53), war die Erkrankungsrate an chronischer Bronchitis (13,2%) und Asthma bronchiale (15,1%) höher als in der Gruppe mit Passivrauchbelastung im häuslichen Bereich (8,3% bzw. 2,8%) (Abb. 53).

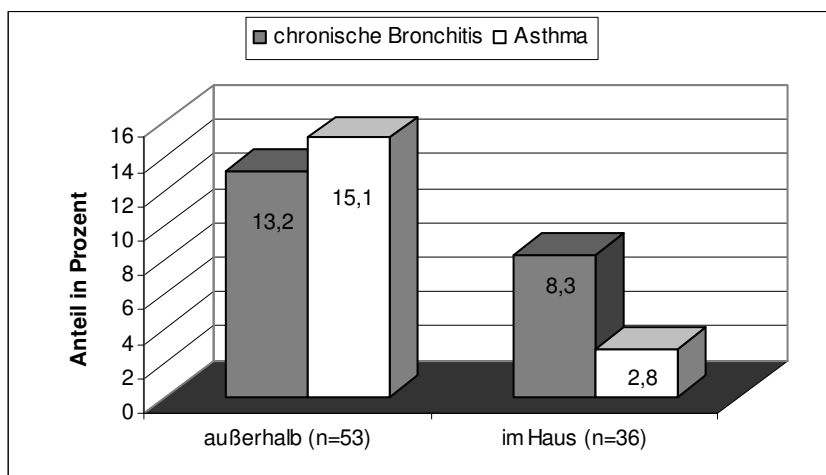


Abb. 53: Einfluss der elterlichen Rauchgewohnheiten bei ETS-exponierten Kindern auf die Entstehung von Lungen- und Bronchialerkrankungen in Prozent. Unterteilung nach dem Ort des Zigarettenkonsums.



### 3.3.9.3.3 Hauterkrankungen (Neurodermitis)

An Neurodermitis erkrankte Kinder fanden sich häufiger in Haushalten in denen nicht geraucht wurde (n=53; 24,3%) als bei Kindern, die einer häuslichen Passivrauchbelastung (n=37; 5,4%) ausgesetzt waren (Abb. 54).

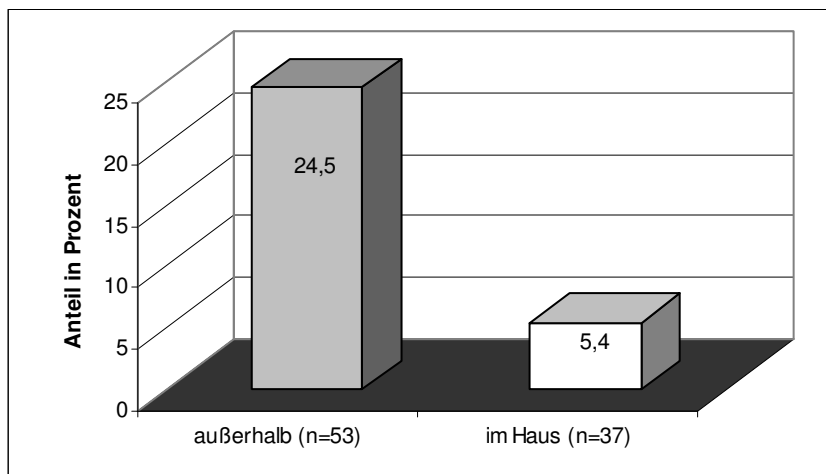


Abb. 54 :Einfluss der elterlichen Rauchgewohnheiten bei ETS-exponierten Kindern auf die Entstehung von Neurodermitis in Prozent. Unterteilung nach dem Ort des Zigarettenkonsums.

## **4. DISKUSSION**

### **4.1 Biochemisches Effektmonitoring**

Aufgrund der weltweit verbreiteten Gewohnheit des Zigarettenrauchens zählt die Exposition durch Tabakrauchkomponenten zu einer der wichtigsten gesundheitsschädigenden chemischen Noxen des kindlichen Organismus. Allein in Deutschland sind mindestens 50% aller Kinder bis zum Alter von 13 Jahren den Belastungen des Tabakrauchs ausgesetzt [DKFZ 2003].

Ziel des biochemischen Effektmonitorings war es nun, einen Zusammenhang zwischen der äußeren Exposition durch Tabakrauch und der tatsächlichen inneren Belastung und Beanspruchung herzustellen und zur Risikoabschätzung zu quantifizieren.

Als Expositionsmarker für Passivrauchen dienten Hämoglobinaddukte von 4-Aminobiphenyl, ein kanzerogener Stoff, der im Nebenstromrauch etwa 30fach höher konzentriert vorkommt als im Hauptstromrauch [Richter E, Scherer G 2004].

Bei Vergleich der Hämoglobinadduktspiegel von 4-ABP bei Kindern aus Raucher- und Nichtraucher-Haushalten zeigten die Kinder aus Raucher-Haushalten signifikant höhere Adduktspiegel ( $p=0,0001$ ).

Aufgrund dieser Ergebnisse bestätigte sich der Einsatz von 4-ABP-Hämoglobinaddukten als geeigneter biochemischer Marker.

1987 wurde in einer Studie von Bryant et al. [Bryant MS et al. 1987] erstmalig eine Methode zum Nachweis von 4-ABP-Addukten in menschlichem Blut beschrieben und Raucher von Nichtrauchern unterschieden. Tang und Mitarbeiter untersuchten 1999 den Einfluss des Tabakrauchens auf die 4-ABP-Adduktspiegel an 51 Vorschulkindern [Tang D et al. 1999]. In Analogie zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit konnten die Autoren bei Kindern mit häuslicher Tabakrauchbelastung ebenfalls signifikant erhöhte Adduktspiegel ( $p<0,05$ ) nachweisen.

Um den Einfluss des Alters auf die Höhe der Adduktspiegel zu ermitteln, wurde die Gesamtgruppe in zwei Altersklassen (3-8 Jahre vs. 9-16 Jahre) unterteilt. Auch hier waren die Mittelwerte der jeweils entsprechenden Altersklasse signifikant unterschiedlich ( $p=0,001$  bzw.  $p=0,01$ ). Bei Betrachtung der Werteverteilung fiel dieser Unterschied vor allem in der Kleinkindgruppe auf, die den überwiegenden Teil des Tages in Innenräumen sowie in der Nähe ihrer Eltern verbringen. In der Jugendgruppe kam es zu einer größeren Streuung, bedingt durch vereinzelt sehr hohe Messwerte. Diese kamen möglicherweise dadurch zustande, dass die Jugendlichen ohne Wissen der Eltern selbst rauchten.

Geschlechtsspezifische Unterschiede wurden nach Unterteilung der Gruppe in männliche und weibliche Kinder deutlich. Insgesamt zeigten Mädchen tendenziell höhere 4-ABP-Adduktspiegel sowie eine größere Streubreite der Messwerte an, was auf eine möglicherweise vermehrte Empfindlichkeit des weiblichen Organismus hindeutet. Anhand eines Tiermodells konnte beispielsweise beobachtet werden, dass weibliche Ratten nach oraler Gabe von 4-Aminobiphenyl höhere Adduktspiegel aufwiesen als männliche Tiere [Zwirner-Baier I 2000].

Das ubiquitäre Vorkommen von 4-Aminobiphenyl in der Umwelt macht es unverzichtbar, nach Faktoren zu fahnden, die als so genannte Hintergrundbelastung die Höhe der Adduktspiegel zu beeinflussen mögen. Dies wird z.B. dadurch deutlich, dass auch die aus Nichtraucher-Haushalten stammenden Kinder eine Belastung durch 4-Aminobiphenyl aufweisen.

Dieselabgase kommen als möglicher Faktor für eine erhöhte Hintergrundbelastung in Betracht. Es konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen der Benutzung eines Diesel- oder Benzinfahrzeuges in der Familie und der Höhe der 4-Aminobiphenyl-Werte gefunden werden.

In einer von Richter und Mitarbeitern [Richter E et al. 2001] veröffentlichten Studie aus dem Jahre 2001 konnte beim Vergleich der Hämoglobinaddukte aromatischer Amine bei Kindern aus den Städten München, Augsburg und Eichstätt (1.300.000, 250.000 bzw. 13.000 Einwohner) ein deutlicher Einfluss des Wohnortes auf das Ausmaß der gemessenen Werte gezeigt werden. So fanden

sich bei Kindern aus München 1,5- bis 2fach höhere 4-ABP-Adduktspiegel als bei Kindern aus Eichstätt und Augsburg ( $p < 0,001$ ), während Tabakrauch nur zu einer leichten, aber nicht signifikanten Erhöhung führte. Aufgrund methodischer Mängel (unterschiedliche Patientenrekrutierung und -kollektiv, Fragebögen, Probennahme und Blutaufarbeitung) sind die Ergebnisse der Studie jedoch kritisch zu hinterfragen. Im Gegensatz dazu ließ sich in der vorliegenden Arbeit weder bei Vergleich des Wohnsitzes (Stadt bzw. Land) noch nach der Aufenthaltsdauer im Straßenverkehr ein Unterschied in der Höhe der 4-ABP-Adduktspiegel feststellen.

Lediglich die Ernährungsgewohnheiten zeigten sich als möglicher Einflussfaktor. Sowohl in der Gruppe der ETS-exponierten Kinder als auch in der unbelasteten Gruppe fielen erhöhte Einzelwerte bei Kindern auf, die angaben, einen erhöhten Verzehr an gegrilltem oder geräuchertem Fleisch zu haben. Allerdings war die Gruppengröße zu gering, um dies statistisch weitgehend untermauern zu können.

Hammond et al. [Hammond SK et al. 1993] beschreiben 1993 einen signifikanten Anstieg der 4-Aminobiphenyl-Adduktspiegel bei einer steigenden Belastung durch ETS ( $p = 0,009$ ). Eine direkte Korrelation zwischen der Anzahl der täglich konsumierten Zigaretten und der Höhe der 4-ABP-Adduktspiegel ließ sich leider nicht erzielen. Jedoch bestätigen die ähnlich hohen Adduktspiegel bei Geschwisterkindern eine vergleichbar hohe Exposition. Da die Ermittlung der äußeren Exposition aus der Befragung der Eltern stammt, ist eine mögliche Falschaussage bezüglich der tatsächlich gerauchten Menge nicht auszuschließen. Nachweislich konnte gezeigt werden, dass Eltern, die zu Erkrankungen ihrer Kinder befragt werden, dazu neigen ihre Angaben zu beschönigen [Köhler E et al. 1999, Clark SJ et al. 1994].

Unter Berücksichtigung der im Haushalt rauchenden Person zeigte sich eine Tendenz zu höheren Adduktspiegeln bei Kindern rauchender Mütter. Dabei waren die mittleren Adduktspiegel ( $n = 11$ , Mittelwert  $82,5 \text{ pg/g Hb}$ ) vergleichsweise höher als bei Kindern mit rauchenden Vätern ( $n = 14$ , Mittelwert  $78,0 \text{ pg/g Hb}$ ), was durch den größeren Kontakt des Kindes zur Mutter erklärbar wäre. Waren

jedoch beide Elternteile Raucher, konnte dieser Effekt nicht beobachtet werden. Vielmehr wurde in dieser Gruppe der niedrigste Mittelwert erzielt (n=15, Mittelwert: 76,8 pg/g Hb). Möglicherweise könnte hier eine größere Stichprobe eine genauere Erklärung liefern.

Die Frage nach der äußeren Exposition beinhaltete auch die Frage nach dem Ort des Zigarettenkonsums. 62% der Eltern gaben an, außerhalb des Hauses zu rauchen, nur 38% der Eltern bejahten auch innerhalb des häuslichen Bereiches zu rauchen. In der Gruppe der Kinder, deren Eltern im häuslichen Umfeld rauchten, konnten gering höhere Werte (n=14, Mittelwert 81,6 pg/g Hb) als in der Gruppe, deren Eltern angaben, nur außerhalb zu rauchen (n=23, Mittelwert 76,7 pg/g Hb), gemessen werden. Zwei Studien [Mascola MA et al. 1998, Bahceciler NN et al. 1999] untersuchten anhand von Cotinin-Messungen die Effektivität dieser „Sicherheitsmaßnahme“. Die Ergebnisse zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede, ob die Eltern innerhalb oder nur außerhalb rauchten.

Beobachtet werden konnte eine erhebliche Spannbreite der 4-ABP-Adduktspiegel. So reichten die Werte der Kinder aus Nichtraucher-Haushalten von 28 bis 118 pg/g Hb und in der passivauchbelasteten Gruppe von 33 bis 168 pg/g Hb. Ursächlich für diese hohen individuellen Adduktspiegeldifferenzen sind genetisch bedingte Unterschiede bei der Metabolisierung beteiligter Enzymsysteme. Zu nennen sind hierbei vor allem Cytochrom P450-Isoenzyme, N-Acetyltransferasen, aber auch Glutathion-S-Transferasen GSTM1 und GSTT1. Diese Enzym polymorphismen beeinflussen die Höhe der resultierenden Adduktspiegel, was bereits in anderen Arbeiten berichtet wurde [Ronco G et al. 1990, Godschalk RW et al. 2001]. Daher muss die innere Exposition nicht immer mit der äußeren Exposition korrelieren.

So konnten bei Geschwisterpaaren bei gleicher äußerer Exposition ähnlich hohe Adduktspiegel gemessen werden, ein Tatbestand, der den Einfluss genetisch bedingter Unterschiede stützt.

## 4.2 Allergien, Atemwegs- und Hautkrankheiten

Die Effekte des Passivrauchens, vor allem auf den kindlichen Respirationstrakt, sind eingehend untersucht worden. In einer Vielzahl von Studien und Übersichtsarbeiten wurde ein kausaler Zusammenhang zwischen der Passivrauchexposition und dem Auftreten akuter und chronischer Atemwegssymptome nachgewiesen [Forastiere F et al. 1992, Cook DG, Strachan DP 1997]. Das Risiko für Erkrankungen der unteren Atemwege wie Bronchitis, Bronchiolitis und Pneumonie steigt zudem bei häuslicher Tabakrauchbelastung an [Strachan DP, Cook DG 1997]. Bei Kindern, die bereits unter Asthma leiden, führt elterliches Rauchen darüber hinaus zu einer Exazerbation bereits bestehender Symptome und zu gehäuften Asthma-Anfällen [Strachan DP, Cook DG 1998c]. Zugleich scheint es das Risiko, in der Kindheit Asthma bronchiale zu entwickeln, zu erhöhen [Martinez FD et al. 1992, Ehrlich RI et al. 1996].

Zumeist wurden die Daten allein durch Befragung der Eltern erhoben. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die äußere Exposition durch einen objektiven Parameter als Ausdruck der inneren Belastung zu unterlegen.

Prozentual entwickelten Kinder aus Raucher-Haushalten (n=45) häufiger chronische Bronchitiden (15,6%) sowie Asthma bronchiale (11,1%) als Kinder aus Nichtraucher-Haushalten (n=32; 6,3% bzw. 3,1%). Diese Ergebnisse decken sich mit denen der Literatur.

Auch konnte ein erhöhtes Auftreten von Neurodermitis (23,9%) in der ETS-belasteten Gruppe (n=46) im Vergleich zu den nicht ETS-belasteten Kindern (n=31, 9,7%) gefunden werden. Geschmälert wird dieser Effekt durch das erhöhte Vorliegen einer genetischen Vorbelastung in der ETS-Gruppe, was heißt, dass Eltern bzw. Großeltern bereits Atopiker waren. Als Atopie wird dabei die erbliche Neigung, Allergien vom Soforttyp zu entwickeln, bezeichnet.

In einer 2004 veröffentlichten Studie von Kramer et al. [Kramer U et al. 2004] wurden ETS-exponierten Kindern ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines atopischen Ekzems zugeschrieben.

Kontroverse Daten existieren zu allergischen Erkrankungen in Zusammenhang mit Passivrauchen. In dieser Arbeit traten allergische Erkrankungen tendenziell häufiger in der Gruppe der Passivrauchenden (n=46, 21,7%) als in der Vergleichsgruppe der Nichtexponierten (n=31, 19,4%) auf. Durch den erniedrigten Anteil genetisch Prädisponierter in der ETS-Gruppe tritt dieser zunächst nur tendenzielle Zusammenhang deutlicher hervor.

In einem 1998 erstellten Review von Strachan und Cook [Strachan DP, Cook DG 1998b], in dem 36 relevante Publikationen zu diesem Thema verglichen wurden, führte elterliches Rauchen zu keinem erhöhten Risiko allergischer Sensibilisierung bei Kindern.

Demgegenüber beschreiben Seymour et al. 1997 [Seymour BW et al. 1997] erste experimentelle Daten, durchgeführt an einem Tiermodell, die belegen, dass Passivrauchen die allergische Immunantwort auf inhalierte Antigene hochzuregulieren vermag. So führte die ETS-Exposition von Ovalbumin-sensibilisierten Mäusen zu einer schnelleren und prolongierten Immunantwort im Hinblick auf die Produktion von IgE, IgG1, Eosinophile und TH2-Cytokine (v.a. IL-4 und IL-10). 2001 gehen Rumold et al. [Rumold R et al. 2001] noch einen Schritt weiter und beschreiben die erstmalige Induktion einer Sensibilisierung durch ETS ebenfalls an einem Tiermodell.

Somit scheint ETS eine allergische Sensibilisierung eines normalerweise harmlosen Antigens induzieren zu können, wenngleich der vollständige Mechanismus noch nicht komplett verstanden ist.

### **4.3 Fragebogenanalyse**

Ein gesonderter Ergebnisteil beruht allein auf den erhobenen Daten der von den Eltern ausgefüllten Fragebögen. Dabei gingen 211 Fragebögen in die Auswertung ein, unterteilt in eine ETS-belastete mit 122 und eine unbelastete Gruppe mit 89 Kindern der Altersklasse 2-16 Jahre.

Zusammenfassend zeigen die gewonnenen Ergebnisse eine auffällige Häufung an subjektiv empfundenen Beschwerden (Milchschorf/Ekzeme, Husten/Bronchitis, Polypen, Tonsillenhypertrophien, rezidivierenden Tonsillitiden), HNO-Erkrankungen und -Operationen (Otitiden, Schwerhörigkeit, Sinusitiden, Tonsillektomien) sowie chronischen Bronchitiden bei passivrauchbelasteten älteren Kindern, was auf eine möglicherweise längere Expositionszeit zurückzuführen ist. Jedoch muss kritisch angemerkt werden, dass es bei der Altersunterteilung zu unterschiedlichen Gruppengrößen kam.

Nahrungsmittel-Unverträglichkeiten und Überreaktionen nach Insektenstichen ließen keinen Zusammenhang mit Passivrauchen erkennen. Vielmehr zeigte die unbelastete Gruppe ein tendenziell vermehrtes Vorkommen. Im Gegensatz hierzu zeigten die Daten einer 1999 veröffentlichten Studie von Kulig et al., dass Kinder, die vor und nach Geburt Tabakrauch exponiert waren, während der ersten drei Lebensjahre ein signifikant erhöhtes Risiko einer Sensibilisierung auf Nahrungsmittelallergene hatten im Vergleich zu nicht exponierten Kindern [Kulig M et al. 1999].

Hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Passivrauchexposition und allergischen Erkrankungen konnte auch hier ein erhöhtes Auftreten von Allergien bei ETS-belasteten Kindern im Vergleich zu unbelasteten Kindern gefunden werden, wenngleich die genetische Vorbelastung in der Gruppe der ETS-belasteten Kinder etwas höher war. Zudem fiel eine Zunahme an Mehrfach- und Milbenallergien bei ETS-exponierten Kindern auf.

Des Weiteren konnten Geschlechtsunterschiede beobachtet werden. Dabei entwickelten männliche Kinder häufiger Allergien und Asthma bronchiale als weibliche Kinder. Demgegenüber konnten Seymour et al. in einer 2002 publizierten Studie tierexperimentell nachweisen, dass eine ETS-Exposition bei weiblichen Mäusen eine stärkere allergische Immunantwort hervorruft als bei männlichen Artgenossen [Seymour BW et al. 2002].

Waren Kinder zu Hause gegenüber Tabakrauch exponiert, konnte ein erhöhtes Auftreten von Asthma bronchiale, unabhängig vom Alter der Kinder, nicht je-



doch von atopischen Ekzemen beobachtet werden. Dies widerspricht den bisherigen Ergebnissen, die durch Biomonitoring objektiviert wurden und geringere Fallzahlen aufwiesen. Ob Passivrauchen einen Effekt auf die Entstehung atopischer Ekzeme hat, bleibt weiterhin unklar.

Ein möglicher Zusammenhang zwischen Stilldauer und der Rate an chronischen Bronchitiden sowie Asthma bronchiale konnte bei Kindern aus Nichtraucherhaushalten gefunden werden. Laut Literatur ist beispielsweise belegt, dass gestillte Kinder deutlich weniger häufig Atemwegsinfekte haben (21% vs. 54%) [Paditz E 2003]. Ein Schutz vor Allergien ließ sich jedoch nicht nachweisen. Ob Stillen eine Prophylaxe gegen atopische Erkrankungen darstellt, wird kontrovers diskutiert. Während z.B. laut einer Arbeit von Wjst et al. [Wjst M et al. 1992] durch Stillen alleine kein protektiver Langzeitschutz erreicht werden kann, belegen Saarinen und Kajosaari [Saarinen UM, Kajosaari M 1995] das Gegenteil.

Bei Kindern rauchender Eltern konnte kein positiver Stilleffekt beobachtet werden. Zudem fiel eine niedrigere Stillrate bzw. -dauer in dieser Gruppe auf. Nachweislich sind Säuglinge, deren Eltern während der Stillzeit rauchen, sowohl einer erhöhten schadstoffbelasteten Muttermilch als auch dem Tabakrauch in der Raumluft ausgesetzt. Die Folge ist ein reduziertes Saugvermögen des Kindes [Nationale Stillkommission 2002]. Zudem weisen Raucherinnen eine geringere Milchproduktion auf und stillen seltener bzw. über einen kürzeren Zeitraum [Haug K et al. 1998].

Eine Korrelation der Anzahl der gerauchten Zigaretten mit der Rate an Allergien, Asthma bronchiale und Neurodermitis konnte nicht gefunden werden, wobei die Gruppe der am höchsten belasteten Kinder die kleinste Fallzahl aufwies und somit den größten Schwankungen unterlag. Lediglich hinsichtlich der Häufigkeit chronischer Bronchitiden ließ sich eine Zunahme bei steigendem Zigarettenkonsum erkennen.

Unterschiedliche Gruppengrößen beeinflussten auch die Ergebnisse bei der Frage nach der im Haushalt rauchenden Person. Während Kinder rauchender

Väter häufiger Allergien, Asthma bronchiale und atopische Ekzeme aufwiesen, traten chronische Bronchitiden häufiger auf, wenn beide Elternteile rauchten.

Bei der Einteilung nach dem Ort des Zigarettenkonsums gab der überwiegende Anteil der Eltern an, nicht im Haus zu rauchen. Eine Beschönigung der Rauchgewohnheiten ist dabei nicht auszuschließen. Vielmehr war eine Häufung von Allergien, Bronchial- und Hauterkrankungen zu beobachten, wenn die Eltern angaben, nur außerhalb des Hauses zu rauchen.

Insgesamt muss die Beurteilung der aus den Fragebögen erhobenen Daten kritisch hinterfragt werden, da in einigen Fällen eine gleichmäßige Verteilung in Untergruppen nicht möglich war, was eine Verfälschung der erhobenen Daten hervorgerufen haben könnte.

#### **4.4 Bedeutung des Passivrauchens für das kindliche Risiko**

Angesichts der zunehmenden Tabakrauchbelastung im häuslichen Bereich, sollte auf die Auswirkungen auf den kindlichen Organismus ein besonderes Augenmerk gerichtet werden, zumal der kindliche Organismus eine erhöhte Empfindlichkeit für gentoxische Belastungen sowie für die Einwirkung schädigender Substanzen aufweist.

Dies begründet sich darauf, dass Organe und Immunsystem noch nicht voll ausgereift bzw. entwickelt sind. Es existieren somit weniger Möglichkeiten zur Entgiftung von Schadstoffen. Zudem weist der kindliche Organismus eine höhere Stoffwechselrate auf, die ihn anfälliger für Schadstoffe macht. Auch ist die Atemfrequenz sowie das Atemminutenvolumen pro Kilogramm Körpergewicht höher, so dass im Verhältnis zum Körpergewicht mehr schädigende Substanzen eingeatmet werden [DKFZ 2003].

Die IARC schrieb Passivrauchen ein gewisses Krebsrisiko zu, während die MAK-Kommission der DFG sowie die Amerikanische Umweltbehörde (US EPA) Passivrauchen als eindeutig kanzerogen einstufen [Richter E, Scherer G 2004].

Auch 4-Aminobiphenyl wurde von der MAK-Kommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) als Humankanzerogen in die Kategorie 1 (d.h. erwiesenermaßen krebserzeugend für den Menschen) eingestuft [DFG 1998]. Als Haupt-DNA-Addukt konnte laut Literatur N(deoxy-8-yl)-4-Aminobiphenyl identifiziert werden, das Mutationen hervorruft [Talaska G et al. 1991]. Dieser genotoxische Schaden wird mit der Entstehung von Tumoren in Verbindung gebracht. Über einen gemeinsamen Metabolisierungsschritt, der Bildung von Hydroxylamin, stehen DNA- und Hämoglobin-Addukte in Zusammenhang.

Je mehr Hämoglobin-Addukte gebildet werden, desto höher wird das Ausmaß der DNA-Schädigung angenommen. Ein Vorteil gegenüber DNA-Addukten ist die größere Stabilität von Hämoglobin-Addukten. Zudem spiegeln sie die Exposition der letzten drei bis vier Monate wider, bedingt durch die Lebensdauer der Erythrozyten. Auch ist die Messung niedriger Belastungen möglich, da sie kumulieren und im Vergleich zu DNA-Addukten keinen Reparaturmechanismen unterliegen [Neumann HG 2004].

Somit belegen die signifikant höheren Adduktspiegel der Kinder aus Raucherhaushalten nicht nur eine erhöhte Belastung des kindlichen Organismus mit einem kanzerogenen Inhaltsstoff des Tabakrauchs durch Passivrauchen, sondern zeigen auch einen biochemischen Effekt und somit molekularen Schaden an, was ein möglicherweise erhöhtes Risiko für eine spätere Krebserkrankung darstellt.

#### **4.5 Prävention**

Die anerkannten gesundheitsschädlichen Wirkungen des Rauchens haben bereits zu umfassenden Maßnahmen zur Reduzierung des Tabakkonsums in der Bevölkerung geführt (Erhöhung der Tabaksteuer, Tabakwerbverbote, Maßnahmen zur Produktregulation/Warnhinweise auf Zigarettenpackungen, Verkaufsbeschränkungen, Kontrollen) und spiegeln sich jüngst in der forcierten Durchsetzung des Nichtraucherschutzes wider (Rauchverbote in öffentlichen Einrichtungen und Restaurants etc.).

Angesichts der Tatsache, dass in Deutschland etwa jedes zweite Kind in einem Haushalt lebt, in dem mindestens eine Person raucht und jedes fünfte Kind bereits im Mutterleib durch Tabakrauch gefährdet ist [DKFZ 2003], stellt es eine besondere Herausforderung dar, Kinder sowohl vor als auch nach der Geburt vor den Auswirkungen des Tabakrauches zu schützen, insbesondere, da es in der Privatsphäre für den Schutz vor Passivrauchen keine rechtlichen Möglichkeiten gibt.

Bei gesetzlichen Maßnahmen muss wie für alle Kanzerogene das Vorsorgeprinzip gelten, d.h. eine möglichst weitgehende Vermeidung der Tabakrauchexposition. Vor allem für Kinder ist dies bedeutsam, da sie eine lange Lebenszeit vor sich haben, in der sich gentoxische Schäden anhäufen können.

Bislang wurde in den überwiegend epidemiologischen Studien lediglich das klinische Bild mit den Rauchgewohnheiten der Eltern korreliert. In dieser Arbeit wurde erstmals die innere Beanspruchung potenziell exponierter Kinder über die Messung der 4-Aminobiphenyl-Hämoglobinaddukte quantitativ bestimmt. Damit wird das gesundheitliche Risiko, das rauchende Eltern ihren Kindern zuzumuten, erstmals konkret greifbar. Zudem gelang es, die Rolle des Passivrauchens für die Inzidenz atopischer Erkrankungen weiter zu untermauern.

Die gewonnenen Erkenntnisse verdeutlichen die durch Tabakrauch entstehenden Risiken für die kindliche Gesundheit und sind für erfolgreiche Aufklärungskampagnen und präventivmedizinischen Maßnahmen von nicht zu unterschätzendem Vorteil.

## **5. ZUSAMMENFASSUNG**

Der Zigaretten- und Tabakkonsum wird zunehmend als das bedeutendste einzelne Gesundheitsrisiko sowie als führende Ursache frühzeitiger Sterblichkeit beurteilt. Statistiken zufolge sterben allein in Deutschland 110.000-140.000 Personen jährlich an den unmittelbaren Folgen des Tabakkonsums. Neben dem Gesundheitsrisiko für den Raucher wird zunehmend auch die Tabakrauchbelastung von Nichtrauchern als Gesundheitsrisiko erkannt und stellt inzwischen die bedeutendste Quelle von Luftverschmutzung in Innenräumen dar. Vor allem Kinder sind mangels Vermeidbarkeit dem Tabakrauch weitgehend schutzlos ausgesetzt. In Deutschland lebt etwa jedes zweite Kind in einem Haushalt, in dem mindestens eine Person raucht, jedes fünfte Kind ist bereits im Mutterleib durch Tabakrauch gefährdet.

Im Tabakrauch konnten bisher 4.800 Substanzen identifiziert werden, 69 von ihnen sind anerkannte Kanzerogene, eine Vielzahl toxisch oder hoch reaktiv. 1998 stufte die MAK-Kommission Passivrauchen als kanzerogen für den Menschen ein.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist, die Auswirkungen des Passivrauchens auf die Gesundheit von Kindern im Rahmen eines biochemischen Effektmonitorings zu untersuchen und ausgehend hiervon Art, Umfang und Wahrscheinlichkeit einer Kausalität zwischen innerer ETS-Exposition und bestimmten Krankheitsbildern und -symptomen bzw. Risiken abzuleiten.

Das untersuchte Patientenkollektiv setzt sich aus 211 Kindern der Altersklasse 2-16 Jahre zusammen, die 1999/2000 ambulant oder stationär in der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke der Universität Würzburg behandelt wurden. Mittels eines umweltmedizinischen Fragebogens wurden neben relevanten Krankheitserscheinungen, Ernährung, Familien- und Wohnumfeld insbesondere die Rauchgewohnheiten der Eltern als Maß für die äußere Exposition erfasst. Zur Bestimmung der inneren Belastung wurde bei 82 Kindern Hämoglobinaddukte von 4-Aminobiphenyl bestimmt, einem humankanzeroge-

nen aromatischen Amin. Dieses Amin kommt im Nebenstromrauch etwa 30fach höher konzentriert vor als im Hauptstromrauch.

In der vorliegenden Arbeit zeigten Kinder aus Raucherhaushalten signifikant höhere Adduktspiegel gegenüber Kindern aus Nichtraucherhaushalten. Aufgrund dieser Ergebnisse bestätigte sich der Einsatz von 4-ABP-Hämoglobinaddukten als geeignete biochemische Marker für die Tabakrauchexposition im Kindesalter. Signifikant unterschiedlich waren auch die Mittelwerte nach Unterteilung in die Altersklassen 3-8 Jahre bzw. 9-16 Jahre. Bei einer Analyse der Adduktspiegel nach Geschlecht zeigten Mädchen tendenziell höhere Adduktspiegel sowie eine größere Streubreite der Messwerte, was u.U. ein Hinweis auf eine möglicherweise vermehrte Empfindlichkeit des weiblichen Organismus ist. Das ubiquitäre Vorkommen von ETS in der Umwelt führt zu einer nicht vermeidbaren Hintergrundbelastung. Als weitere Quellen für 4-Aminobiphenyl kommen Nahrung und Emissionen von Dieselfahrzeugen in Betracht. Vereinzelt höhere Adduktspiegel konnten bei Kindern mit einem vermehrten Konsum von Grill- oder Räucherwaren nachgewiesen werden.

Allergische Erkrankungen fanden sich häufiger in der passivrauchenden als in der nicht exponierten Gruppe. Zudem fiel eine Zunahme von Mehrfach- und Milbenallergien bei ETS-exponierten Kindern auf. Somit scheint ETS eine allergische Sensibilisierung eines normalerweise harmlosen Antigens induzieren zu können, wenngleich der vollständige Mechanismus noch nicht komplett verstanden ist.

Die signifikant höheren Adduktspiegel der Kinder aus Raucherhaushalten belegen nicht nur eine erhöhte Belastung des kindlichen Organismus mit einem kanzerogenen Inhaltsstoff des Tabakrauchs durch Passivrauchen, sondern zeigen auch einen biochemischen Effekt und somit molekularen Schaden an, was ein möglicherweise erhöhtes Risiko für eine spätere Krebserkrankung darstellt.

Angesichts der zunehmenden Tabakrauchbelastung im häuslichen Bereich, sollte auf die Auswirkungen auf den kindlichen Organismus ein besonderes Augenmerk gerichtet werden. Zumal der kindliche Organismus eine erhöhte Emp-

findlichkeit für gentoxische Belastungen sowie für die Einwirkung schädigender Substanzen aufweist, sollte Tabakrauch so weit wie möglich reduziert und vermieden werden.

## 6. ANHANG

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 | Bestehen 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  nein

1  in bestimmten Zimmern: .....

2  in bestimmten Gebäuden: .....

- |                                       |   |  |
|---------------------------------------|---|--|
| 3 <input type="checkbox"/> an der See | 4 <input type="checkbox"/> im Hochgebirge           | 5 <input type="checkbox"/> an feuchten Tagen |
| 6 <input type="checkbox"/> bei Regen  | 7 <input type="checkbox"/> 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  nein

- |   |   |
|---|---|
| 1 <input type="checkbox"/> Paukenerguß                | 6 <input type="checkbox"/> Mandelentzündung                             |
| 2 <input type="checkbox"/> Ohrenentzündung            | 7 <input type="checkbox"/> Operation: Adenotomie (Polypenentfernung)    |
| 3 <input type="checkbox"/> Schwerhörigkeit            | 8 <input type="checkbox"/> Operation: Tonsillektomie (Mandelentfernung) |
| 4 <input type="checkbox"/> Ohrgeräusch/ Tinnitus      | 9 <input type="checkbox"/> Operation: Paukendrainage                    |
| 5 <input type="checkbox"/> Nasennebenhöhlenentzündung | 10 <input type="checkbox"/> andere .....                                |

**2.1.3 Lungen- und Bronchialerkrankungen**  ja  nein

- |  |                                   |   |
|--|-----------------------------------|---|
| 1 <input type="checkbox"/> chronische Bronchitis | 2 <input type="checkbox"/> Asthma | 9 <input type="checkbox"/> andere ..... |
|--|-----------------------------------|---|

**2.1.4 Hautkrankheiten**  ja  nein

- |  |  |   |
|--|--|---|
| 1 <input type="checkbox"/> Neurodermitis | 2 <input type="checkbox"/> Nesselsucht (Urticaria) | 9 <input type="checkbox"/> 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: .....

.....





**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

**6.1.2.2 Wenn nein:**

1 wie lange sind Sie Nichtraucher/-in 1  schon immer 2  Raucher/-in von .....bis.....

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 2  Zigarren: ..... Stück/ täglich 3  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 2  wenig (bis 0,5 l) 3  viel (ab 0,5 l)

**7.3 Wieviel Mineralwasser trinkt Ihr Kind im Durchschnitt täglich?**

1  keine 2  wenig (bis 0,5 l) 3  viel (ab 0,5 l)

**7.4 Wieviel Fruchtsaft trinkt Ihr Kind im Durchschnitt täglich?**

1  keine 2  wenig (bis 0,5 l) 3  viel (ab 0,5 l)

**7.5 Wieviel Eier (auch in zubereiteten Speisen; Rühreier usw.) ißt es im Durchschnitt?**

1  keine 2  wenig (1-3 Eier/Monat) 3  viel (mehr als 3 Eier/Woche)

**7.6 Wie oft in der Woche ißt Ihr Kind Salat und Gemüse?**

1  nie 2  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 2  etwa einmal die Woche 3  einmal im Monat oder seltener

**7.14.2 Meeresfische**

1  gar nicht 2  etwa einmal die Woche 3  einmal im Monat oder seltener

**7.14.3 Pilze**

1  gar nicht 2  etwa einmal die Woche 3  einmal im Monat oder seltener

## 7. LITERATUR

Adair-Bischoff CE, Sauve RS (1998)

Environmental tobacco smoke and middle ear disease in preschool-age children. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 152: 127-133

Anderson HR, Cook DG (1997)

Passive smoking and sudden infant death syndrome: review of the epidemiological evidence. Thorax, 52: 1003-1009

Andres RL, Day MC (2000)

Perinatal complications associated with maternal tobacco use. Semin. Neonatol., 5: 231-241

Bahceciler NN, Barlan IB, Nuhoglu Y, Basaran MM (1999)

Parental smoking behaviour and the urinary cotinine levels of asthmatic children. J. Asthma, 36: 171-175

Batra A, Fagerström KO (1997)

Neue Aspekte der Nikotinabhängigkeit und Raucherentwöhnung. Sucht, 43: 277-282

Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (Hrsg.)

Rauchen und Passivrauchen. Erlangen (2004)

Benowitz NL (1990)

Biomarkers of environmental tobacco smoke exposure. Environ. Health Perspect. 107: 349-355

Bonita R, Duncan J, Truelsen T, Jackson RT, Beaglehole R (1999)

Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. Tob. Control, 8: 156-160

Brenner H, Mielck A (1993)

Children's exposure to parental smoking in West Germany. *Int. J. Epidemiol.*, 22: 818-823

Bryant MS, Skipper PL, Tannenbaum SR, Maclure M (1987)

Hemoglobin Adducts of 4-Aminobiphenyl in Smokers and Nonsmokers. *Cancer Res.*, 47: 602-608

Bundesministerium für Gesundheit (Hrsg.)

Daten des Gesundheitswesens – Ausgabe 1997. Nomos-Verlag, Baden-Baden (1997)

Clark SJ, Warner JO, Dean TP (1994)

Passive smoking amongst asthmatic children. Questionnaire or objective assessment? *Clin. Exp. Allergy*, 24: 276-280

Cook DG, Strachan DP (1997)

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

Cook DG, Strachan DP (1999)

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

Dehnen W, Unfried K

Diagnostik von Reaktionen des Körpers (Biologisches Effektmonitoring), 563-576. In: Dott W, Merk HF, Neuser J, Osieka R (Hrsg.): *Lehrbuch der Umweltmedizin*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart (2002)

Dekant W, Vamvakas S, Henschler D

Tabak, 1088-1097. In: Forth W, Henschler D, Rummel W, Förstermann U, Starke K (Hrsg.): Lehrbuch der Allgemeinen und Speziellen Pharmakologie und Toxikologie. 8. Aufl. Urban und Fischer, München, Jena (2001)

Deutsche Forschungsgemeinschaft (Hrsg.)

MAK und BAT-Werte Liste 1998. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 34. Wiley-VCH, Weinheim (1998)

Deutsches Krebsforschungszentrum (Hrsg.)

Gesundheit fördern – Tabakkonsum verringern: Handlungsempfehlungen für eine wirksame Tabakkontrollpolitik in Deutschland. Heidelberg (2002)

Deutsches Krebsforschungszentrum (Hrsg.)

Passivrauchende Kinder in Deutschland – Frühe Schädigungen für ein ganzes Leben. Heidelberg (2003)

Deutsches Krebsforschungszentrum (Hrsg.)

Passivrauchen – ein unterschätztes Gesundheitsrisiko. Heidelberg (2005)

Ehrlich RI, Du Toit D, Jordaan E, Zwarenstein M, Potter P, Volmink JA, Weinberg E (1996)

Risk factors for childhood asthma and wheezing. Importance of maternal and household smoking. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 154: 681-688

Environmental Protection Agency (Hrsg.)

Respiratory Health Effects of Passive Smoking: Lung Cancer and Other Disorders. The report of the US Environmental Protection Agency. US Department of Health and Human Services, Environmental Protection Agency, Washington DC (1993)

Forastiere F, Corbo GM, Michelozzi P, Pistelli R, Agabiti N, Brancato G, Ciappi G, Perucci CA (1992)

Effects of environment and passive smoking on the respiratory health of children. *Int. J. Epidemiol.*, 21: 66-73

Godschalk RW, Dallinga JW, Wikman H, Risch A, Kleinjans JC, Bartsch H, Van Schooten FJ (2001)

Modulation of DNA and protein adducts in smokers by genetic polymorphisms in GSTM1, GSTT1, NAT1 and NAT2. *Pharmacogenetics*, 11: 389-398

Hammond SK, Coghlin J, Gann PH, Paul M, Taghizadeh K, Skipper PL, Tanenbaum SR (1993)

Relationship between environmental tobacco smoke exposure and carcinogen-hemoglobin adduct levels in nonsmokers. *J. Natl. Cancer Inst.*, 85: 474-478

Haug K, Irgens L, Baste V, Markestad T, Skjaerven R, Schreuder P (1998)

Secular trends in breastfeeding and parental smoking. *Acta Paediatr.*, 87: 1023-1027

Helmert U, Lang P, Cuelenaere B (1998)

Rauchverhalten von Schwangeren und Müttern mit Kleinkindern. *Sozial- und Präventivmedizin*, 43: 51-58

Janson C, Chinn S, Jarvis D, Zock JP, Toren K, Burney P; European Community Respiratory Health Survey (2001)

Effect of passive smoking on respiratory symptoms, bronchial responsiveness, lung function, and total serum IgE in the European Community Respiratory Health Survey: a cross-sectional study. *Lancet*, 358: 2103-2109



Junge B

Tabak – Zahlen und Fakten zum Konsum, 32-62. In: Deutsche Hauptstelle gegen die Suchtgefahren (Hrsg.), Jahrbuch Sucht 2002. Hamburg, Neuland (2001)

Junge B, Nagel M (1999)

Das Rauchverhalten in Deutschland. Gesundheitswesen, Sonderheft, 61: S121-125

Keseberg U

Tabakrauch, 110-111. In: Reichl FX (Hrsg.): Taschenatlas der Umweltmedizin. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (2000)

Köhler E, Sollich V, Schuster R, Thal W (1999)

Passive smoke exposure in infants and children with respiratory tract diseases. Hum. Exp. Toxicol., 18: 212-217

Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (Hrsg.) (2003)

Verwendung von Hämoglobinaddukten als Biomarker für das Monitoring von Belastungen und Beanspruchungen durch genotoxische Stoffe. Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes. Bundesgesundheitsbl.-Gesundheitsforsch.-Gesundheitsschutz 46: 918-922

Kramer U, Lemmen CH, Behrendt H, Link E, Schafer T, Gostomzyk J, Scherer G, Ring J (2004)

The effect of environmental tobacco smoke on eczema and allergic sensitization in children. Br. J. Dermatol., 150: 111-118

Kulig M, Luck W, Lau S, Niggemann B, Bergmann R, Klettke U, Guggenmoos-Holzmann I, Wahn U (1999)

Effect of pre- and postnatal tobacco smoke exposure on specific sensitization to food and inhalant allergens during the first 3 years of life. *Allergy*, 54: 220-228

Law MR, Hackshaw AK (1996)

Environmental tobacco smoke. *Br. Med. Bull.*, 52: 22-34

Law MR, Wald NJ (2003)

Environmental tobacco smoke and ischemic heart disease. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 46: 31-38

Martinez FD, Cline M, Burrows B (1992)

Increased incidence of asthma in children of smoking mothers. *Pediatrics*, 89: 21-26

Mascola MA, Van Vunakis H, Tager IB, Speizer FE, Hanrahan JP (1998)

Exposure of young infants to environmental tobacco smoke: breast-feeding among smoking mothers. *Am. J. Public Health*, 88: 893-896

Nationale Stillkommission (Hrsg.) (2002)

Stillen und Rauchen – Empfehlungen der nationalen Stillkommission. *Frauenarzt*, 43: 733-734

Neuberger M (2003)

Passive Opfer der Luftverschmutzung durch Tabakrauch – können Ärzte helfen? *Umweltmed. Forsch. Prax.*, 8: 283-288

Neumann HG

Biomonitoring, 1099-1113. In: Marquardt H, Schäfer S (Hrsg.): *Lehrbuch der Toxikologie*. 2. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (2004)

Paditz E (2003)

Konsenspapier SID-Prävention in Deutschland. Monatsschr. Kinderheilkd., 151: 315-317

Richter E, Rosler S, Scherer G, Gostomzyk JG, Grubl A, Kramer U, Behrendt H (2001)

Haemoglobin adducts from aromatic amines in children in relation to area of residence and exposure to environmental tobacco smoke. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 74: 421-428

Richter E, Scherer G

Aktives und passives Rauchen, 897-918. In: Marquardt H, Schäfer S (Hrsg.): Lehrbuch der Toxikologie. 2. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (2004)

Ronco G, Vineis P, Bryant MS, Skipper PL, Tannenbaum SR (1990)

Haemoglobin adducts formed by aromatic amines in smokers: sources of inter-individual variability. Br. J. Cancer, 61: 534-537

Rumold R, Jyrala M, Diaz-Sanchez D (2001)

Secondhand Smoke Induces Allergic Sensitization in Mice. J. Immunol., 167: 4765-4770

Saarinen UM, Kajosaari M (1995)

Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. Lancet, 346: 1065-1069

Seymour BW, Friebertshauer KE, Peake JL, Pinkerton KE, Coffman RL, Gershwin LJ (2002)

Gender differences in the allergic response of mice neonatally exposed to environmental tobacco smoke. Dev. Immunol., 9: 47-54

Seymour BW, Pinkerton KE, Friebertshauser KE, Coffman RL, Gershwin LJ (1997)

Second-hand smoke is an adjuvant for T helper-2 responses in a murine model of allergy. *J. Immunol.*, 159: 6169-6175

Statistisches Bundesamt (Hrsg.)

Gesundheitswesen – Fachserie 12 – Reihe S3. Fragen zur Gesundheit. Metzler-Poeschel, Stuttgart (2001)

Statistisches Bundesamt (Hrsg.)

Rauchverhalten nach Altersgruppen – Ergebnisse der Mikrozensus-Befragung im Mai 2003. Wiesbaden (2003)

Strachan DP, Cook DG (1997)

Health effects of passive smoking. 1. Parental smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood. *Thorax*, 52: 905-914

Strachan DP, Cook DG (1998a)

Health effects of passive smoking. 4. Parental smoking, middle ear disease and adenotonsillectomy in children. *Thorax*, 53: 50-56

Strachan DP, Cook DG (1998b)

Health effects of passive smoking. 5. Parental smoking and allergic sensitisation in children. *Thorax*, 53: 117-123

Strachan DP, Cook DG (1998c)

Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax*, 53: 204-212

Talaska G, Al-Juburi AZ, Kadlubar FF (1991)

Smoking related carcinogen-DNA adducts in biopsy samples of human urinary bladder: Identification of N-(deoxyguanosin-8-yl)-4-aminobiphenyl as a major adduct. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88: 5350-5354

Tang D, Warburton D, Tannenbaum SR, Skipper P, Santella RM, Cereijido GS, Crawford FG, Perera FP (1999)

Molecular and genetic damage from environmental tobacco smoke in young children. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 8: 427-431

Thefeld W (2002)

Rauchen und Kinder: Rauchverhalten von Frauen im gebärfähigen Alter, von Eltern und Heranwachsenden, 27-29. In: Robert Koch-Institut (Hrsg.): Der Bundes-Gesundheitssurvey – Baustein der Gesundheitssurveillance in Deutschland. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin, Robert Koch-Institut

Umweltmedizinische Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (Hrsg.) (2004)

Human-Biomonitoring. Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed., 39: 360-363

US Department of Health and Human Services (1988)

The Health Consequences of Smoking: Nicotine Addiction. A Report of the Surgeon General, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Health Promotion and Education, Office on Smoking and Health, Rockville, Maryland

Vuillème P, Bundesamt für Gesundheit/Bern (2004)

Passivrauchen des Kindes. Oekoskop, 6-8

Welte R, König HH, Leidl R (2000)

The costs of health damage and productivity losses attributable to cigarette smoking in Germany. Eur. J. Public Health, 10: 31-38

Wichmann HE, Jöckel KH, Becher H (1999)

Gesundheitliche Risiken durch Passivrauchen – Bewertung der epidemiologischen Daten. Umweltmed. Forsch. Prax., 4(1): 28-42

Wjst M, Dold S, Reitmeier P, Wulff A, Nicolai T, von Mutius E (1992)

Does breast feeding prevent asthma and allergies? Results of the Munich asthma and allergy study. Monatsschr. Kinderheilkd., 140: 769-774

Zwirner-Baier I (2000)

Hemoglobin adducts of nitro- and amino-PAHs are suitable biomarkers in human biomonitoring. Arch. Pharm., Suppl. to 361: R170

## **DANKSAGUNG**

Danken möchte ich zuallererst meinen Eltern, die mich während meiner gesamten Studienzzeit, mit all ihren Prüfungen und Examina, unterstützt haben und mir immer zur Seite standen.

Mein größter Dank gilt meinem Mann Stefan, der mich unermüdlich vorangetrieben und an der Fertigstellung dieser Arbeit nie gezweifelt hat sowie unserer kleinen Tochter Louisa, die mit ihrem sonnigen Gemüt und Kinderlachen die Welt verzaubert und damit so manchen trüben Gedanken vertrieben hat.

Zuletzt möchte ich natürlich auch meinen Doktor“eltern“ Frau Dr. Iris Zwirner-Baier und Herrn Priv.-Doz. Dr. Gerald Baier ein Dankeschön aussprechen, die bei auftauchenden Fragen und Problemen als Ansprechpartner jederzeit bereit standen und mir in fachlichen Diskussionen hilfreiche Anregungen für die Arbeit gaben sowie Frau Prof. Dr. Helga Stopper für die freundliche Übernahme des Koreferats.

## **LEBENS LAUF**

### **Angaben zur Person**

Corinna Ilse Roberta Siegel  
(geb. Kopp)

geboren am 15. Juli 1971  
in Würzburg

verheiratet  
deutsch

### **Beruflicher Werdegang**

1. Juli 2004 – 31. Dezember 2005

ÄiP/Assistenzärztin am Zentralklinikum  
Augsburg  
(*Neurologische Klinik,  
Prof. Dr. Naumann*)

15. Juli 1994 – 31. Oktober 1997

Biologielaborantin an der Julius-  
Maximilians-Universität Würzburg

### **Studium/Berufsausbildung**

November 1997 – Juni 2004

Studium der Humanmedizin  
(*Julius- Maximilians- Universität  
Würzburg*)

1. März 1991 – 14. Juli 1994

Ausbildung zur Biologielaborantin (IHK)

### **Schulbildung**

September 1981 - Juli 1990

Siebold- Gymnasium in Würzburg  
mit Abschluss der allgemeinen  
Hochschulreife

September 1977 – Juli 1981

Volksschule in Kist

Corinna Siegel