

Diplomarbeit

**Langfristige Auswirkung von Rauchen in der
Schwangerschaft auf die Gesundheit des
Kindes**

eingereicht von

Raphaela Egger

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Ass.-Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ rer. nat. Ursula Hiden

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 04.12.2017

Raphaela Egger eh.

Danksagung

Ein herzliches Dankeschön geht an alle, die mich bei der Erstellung meiner Diplomarbeit unterstützt haben.

Jedoch möchte ich mich besonders bei meiner Betreuerin, Frau Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Ursula Hiden, für die Bereitstellung des Themas, für ihre Bemühungen und für ihre liebevolle Unterstützung bedanken.

Ein großes Dankeschön gilt auch meinen lieben Eltern, Monika und Edgar Egger, die mich während meines Studiums unterstützt und getragen haben und mir auch in allen anderen wichtigen Lebenslagen immer tatkräftig zur Seite gestanden sind. Ohne euch hätte ich es nie soweit gebracht.

Zusammenfassung

Hintergrund: Das Rauchen in der Schwangerschaft hat nicht nur negative Auswirkungen auf das Ungeborene und Neugeborene, sondern führt auch zu erheblichen Langzeitfolgen bei den Nachkommen. Diese Effekte können auch weit bis ins Erwachsenenalter hineinreichen und viele gesundheitliche Konsequenzen mit sich ziehen. In den letzten Jahrzehnten entwickelte sich das allgemeine Rauchverhalten geschlechterspezifisch konträr zueinander, sodass der Anteil der rauchenden Frauen im Vergleich zur männlichen Raucherquote immer mehr anstieg. Auch das Rauchen während der Schwangerschaft scheint noch immer sehr präsent zu sein. Es wird sogar aufgrund der sozialen Stigmatisierung eine weitaus höhere Dunkelziffer an rauchenden Schwangeren vermutet, als bisher bekannt ist. Die plazentagängigen Tabakbestandteile, wie z.B. das Nikotin, scheinen eine Schlüsselrolle in der Entstehung von genetischen, organischen und psychischen Veränderungen beim Nachwuchs rauchender Schwangerer zu spielen.

In dieser Arbeit wird der Zusammenhang zwischen dem Rauchen in der Schwangerschaft und den längerfristigen Auswirkungen auf den Nachwuchs aufgezeigt und die speziellen Mechanismen, die hinter dieser Assoziation stecken könnten, erörtert.

Methoden: Um einen Überblick über die bisher veröffentlichten Studien zum Thema Rauchen in der Schwangerschaft und dessen längerfristigen Auswirkungen auf die Gesundheit des Kindes zu schaffen, wurde als Methode die Literaturrecherche gewählt. Mittels PubMed Recherche wurden insgesamt 79 englisch- und deutschsprachige Artikel zum Thema „*smoking in pregnancy offspring*“ durchsucht. Weiters wurden auch Bücher und Zeitschriften aus der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz, sowie die Onlinedatenbank der Statistik Austria und das Internetportal der WHO in die Diplomarbeit miteinbezogen.

Ergebnisse: Die Resultate der verschiedenen humanen und experimentellen Studien wurden in drei Untergruppen unterteilt. Diese beinhalten die durch das Rauchen in der Schwangerschaft bedingten genetischen, organischen und psychischen Auswirkungen auf den Nachwuchs. Weiters wurden Abbildungen zur Verdeutlichung der Studienergebnisse verwendet.

Schlussfolgerung: In dieser Diplomarbeit wurden die längerfristigen genetischen, organischen und psychischen Auswirkungen des Rauchens in der Schwangerschaft auf den Nachwuchs aufgezeigt. Auf genetischer Ebene schien das Rauchen in der Schwangerschaft vor allem Veränderungen in der DNA Methylierung auszulösen. Negative, organische Auswirkungen wurden in Bezug auf das Gewicht, die Knochenmasse, die Atemwege, das Herzkreislaufsystem, das Immunsystem und die Diabetesentstehung datiert. Hyperaktivitätsstörungen, der Autismus, Depressionen und kognitive Leistungsdefizite beim Nachwuchs scheinen als psychische Folgen eng mit dem Rauchen in der Schwangerschaft in Verbindung zu stehen. Jedoch sind viele Mechanismen, die hinter diesen negativen Effekten stehen könnten, noch immer unbekannt und es bedarf daher weiterer Studien, um diese zu entschlüsseln.

Abstract

Background: Smoking in pregnancy does not only have adverse consequences on the developing fetus and the neonate, but also leads to significant long-term consequences in the offspring. These effects may also persist far into adulthood and cause various health problems. In the last decades, the general smoking pattern underwent a gender-specific shift with an increasing proportion of smoking women when compared to smoking men. Despite the broad awareness of smoking risks in pregnancy, smoking in pregnancy is still occurring and the social stigmatization suggests an even higher estimated number of smoking women during pregnancy than is known. Tobacco ingredients that are able to pass the placental barrier seem to play a key role in the development of genetic, organic and psychological changes in the offspring of mothers, who continue smoking in pregnancy.

This thesis aims at highlighting the link between smoking in pregnancy and its long-term effects on the offspring and discusses the specific mechanisms behind.

Methods: In order to provide an overview of the current literature investigating the effect of smoking during pregnancy and its long-term effects on the offspring's health, a literature search was performed using PubMed. A total of 79 articles in English and German on the topic "*smoking in pregnancy*" obtained. Furthermore, books and journals of the Library of the Medical University of Graz, as well as the online database of Statistik Austria and the Internet portal of the WHO were included.

Results: The results of various human and experimental studies were classified in three subgroups including genetic, organic and psychological effects on the offspring. In addition, illustrations were used to outline the results of the study.

Conclusion: Smoking in pregnancy critically effects the weight, immune system, bone mass, cardiovascular system and the diabetes development in the offspring. It has adverse genetic effects on the DNA methylation pathway. It also shows negative psychological effects such as autism and depression development, hyperactivity disorders, cognitive performance deficit on the offspring of smoking women. However, many mechanisms that may underlie these negative effects are still unknown, and further studies are needed to explore them in the future.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vii
Glossar und Abkürzungen	ix
Abbildungsverzeichnis	xi
Tabellenverzeichnis	xii
1 Einleitung	1
1.1 Frauen und das Rauchen im Allgemeinen	1
1.2 Rauchen vor, während und nach der Schwangerschaft	3
1.3 Pathophysiologischer Hintergrund durch das Rauchen in der Schwangerschaft	4
1.4 Ziel der Diplomarbeit	4
2 Material und Methoden	5
3 Resultate	6
3.1 <i>Genetische Auswirkungen</i>	6
3.1.1 DNA Methylierung	6
3.1.2 Genetische, kanzerogene Auswirkungen	11
3.1.3 Cannabis vs. Tabak	13
3.1.4 Vitamin C – ein Zukunftsaspekt?	15
3.2 <i>Organische Auswirkungen</i>	17
3.2.1 Geburtsgewicht	17
3.2.2 Fettleibigkeit	18
3.2.3 Knochenmasse	20
3.2.4 Endokrine Fehlfunktionen	21
3.2.5 Immunsystem	23
3.2.6 Atemwege	24
3.2.7 Herz-Kreislaufsystem	25
3.2.7.1 Geburtsgewicht	25
3.2.7.2 Fettleibigkeit	26
3.2.7.3 Cholesterinspiegel	28
3.2.7.4 Gefäße	29

3.2.7.5	Bluthochdruck	32
3.2.8	Diabetes	34
3.2.9	Krebs	35
3.3	<i>Psychische Auswirkungen</i>	37
3.3.1	Psychische Gesundheit & kognitive Leistungsfähigkeit	37
3.3.2	Verhaltensweisen	41
3.3.3	Hyperaktivitätsstörung	43
3.3.4	Autismus	46
3.3.5	Depression	47
4	Diskussion	51
5	Literaturverzeichnis	55

Glossar und Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ABMC	flächenbereinigter BMC
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom
ASD	Autism Spectrum Disorders
BA	Bone Area
BMC	Bone Mineral Content
BMD	Bone Mineral Density
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
CB1R	Cannabinoid-Rezeptor 1
CG	Cytosin Guanin
CpG	Cytosin-phosphatidyl-Guanin
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
DBP	diastolischer Blutdruck
DEXA	Dual Energy X-Ray Absorbtiometry
d.h.	das heißt
DM 1 / 2	Diabetes mellitus 1 / 2
DNA	Desoxyribonukleinsäure
GH	Growth Hormon
HbA1c	Glykohämoglobin zur Langzeitblutzuckerbestimmung
HDL	High Density Lipoprotein
HT	Serotonin
IQ	Intelligenzquotient
LDL	Low Density Lipoprotein
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
PR	Pulsfrequenz
RNA	Ribonukleinsäure
RSV	Respiratory Syncytial Virus
SBP	Systolischer Blutdruck

SDS	Standardabweichung
SHS	Subjektive „Glücksskala“
SSW	Schwangerschaftswoche
TBLH	Total Body Less Head
TET	Ten-Eleven-Translokation
THC	Tetrahydrocannabinol
TV	Television
visz.	viszeral
vs.	versus
WC	Waist Circumference
WHR	Waist-to-Hip-Ratio
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Differenz zwischen männlicher und weiblicher Raucherquote in Bezug auf das Alter (2)	2
Abb. 2:	Gabe von Vitamin C und dessen Methylierungsumkehrungen im Gewebe (15). N: Nichtraucherin; P: Raucherin mit Placebo; V: Raucherin mit Vitamin C	16
Abb. 3:	Rauchen während der Schwangerschaft und das Verhalten des Gesamtcholesterinspiegels im Blut der Nachkommen (46)	29
Abb. 4:	Unterteilung der absteigenden Aorta im MRT (1: Segment direkt unterhalb der iliacaalen Bifurkation; 2: unteres Segment; 3: mittleres Segment; 4: oberes Segment; 5 und 6: thorakales Segment) (47)	31
Abb. 5:	Zusammenhang des aktuellen Gefühlszustands der befragten StudienteilnehmerInnen im Alter von 18 Jahren und des mütterlichen Rauchverhalten während der Schwangerschaft (83)	49
Abb. 6:	aktuelle Mittel für die Rauchentwöhnung bei Schwangeren (84)	53
Abb. 7:	vierstufiges Behandlungskonzept (84)	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Frauen rauchen im Laufe der Jahrzehnte immer mehr, Männer jedoch seit 1970 tendenziell weniger (1)	2
Tabelle 2:	die 17 Genloci und ihre CpG-Orte, die durch das Rauchen in der Schwangerschaft beeinträchtigt wurden; β = DNA Methylierungslevel (10)	9
Tabelle 3:	Merkmale der Teilnehmerinnen anhand des Rauchverhaltens der Mutter während der Schwangerschaft (Raucherin; Nichtraucherin) (10)	11
Tabelle 4:	Drogenkonsum von Frauen während der Schwangerschaft bis 8 Wochen nach der Geburt; N (%) (12)	14
Tabelle 5:	Geburtsgewicht-, BMI-SDS und weitere binäre Risikofaktoren im Vergleich zwischen rauchenden und nichtrauchenden Müttern (27)	20
Tabelle 6:	Unterschiedliche Effekte bei erwachsenen männlichen und weiblichen Ratten, deren Mütter während der Laktation Nikotin ausgesetzt waren (29)	23

1 Einleitung

Rauchen in der Schwangerschaft hat nicht nur negative Auswirkungen auf das Ungeborene und Neugeborene, sondern führt auch zu erheblichen Langzeitfolgen bei den Nachkommen. Die Gesundheitskonsequenzen, die dadurch für das Kind entstehen, ziehen sich nicht nur bis ins Erwachsenenalter weiter, sondern können auch generationsübergreifende Folgen mit sich bringen.

20–30% der Raucherinnen in Österreich rauchen trotz bestehender Schwangerschaft weiter. Folglich greifen diese Frauen auch nach der Geburt wieder zur Zigarette, wodurch die Kinder nicht nur intrauterin, sondern auch postpartal dem schädigenden Zigarettenrauch ausgesetzt werden. Dass dies zu Langzeitfolgen bei dem betroffenen Nachwuchs führt, wird in mehreren Studien aufgezeigt.

In der Einleitung wird das Rauchverhalten der Frauen im Allgemeinen, sowie auch vor, während und nach der Schwangerschaft, aufgezeigt. Anschließend gibt es noch einen kleinen Exkurs zur Pathophysiologie des Rauchens in der Schwangerschaft. Abschließend wird das Ziel der Diplomarbeit beschrieben.

1.1 Frauen und das Rauchen im Allgemeinen

Schon seit den 1970er Jahren gibt es Befragungen zum Rauchverhalten der ÖsterreicherInnen, die von der Statistik Austria durchgeführt wurden. Laut einer aktuellen Gesundheitsbefragung aus dem Jahr 2014 von der Statistik Austria entwickeln sich die geschlechterspezifischen Quotenergebnisse sogar konträr zueinander.

In den 1970er Jahren lag die Raucherquote bei den Männern noch bei 38,7%, die bei den Frauen bei lediglich 9,8% der Bevölkerung. Nach mehr als viereinhalb Jahrzehnten sank die männliche Quote auf 26,7% ab. Bei den Frauen kam es jedoch zu einem stetigen Anstieg des Quotenergebnisses auf bis zu 22,2% (Tabelle 1). Über einen längeren Zeitraum betrachtet, rauchen also Männer zwar noch geringfügig häufiger als Frauen, doch die Angleichung zwischen den Geschlechtern ist klar ersichtlich.

In einem Artikel des Bundesministeriums für Gesundheit über das Rauchverhalten in Österreich wird jedoch aufgezeigt, dass es sich bezüglich der geschlechterspezifischen Konträrenentwicklung auch um einen Kohorteneffekt handeln könnte. Dieser Effekt soll auf das Auslaufen der sogenannten „Vor-Emanzipationsgeneration“ zurückzuführen sein (1). Also ist derzeit die Differenz zwischen rauchenden Männern und Frauen im fortgeschrittenen Alter noch größer als bei der jüngeren Rauchergeneration, wie in Abbildung 1 dargestellt (2).

Tabelle 1: Frauen rauchen im Laufe der Jahrzehnte immer mehr, Männer jedoch seit 1970 tendenziell weniger (1)

Anteil der täglich Rauchenden ab 16 Jahren von 1972 bis 2014 in %						
Geschlecht	1972	1979	1986	1997	2006/07	2014
Männer	38,7	35,3	34,6	30,0	27,5	26,7
Frauen	9,8	13,6	17,5	18,8	19,4	22,2

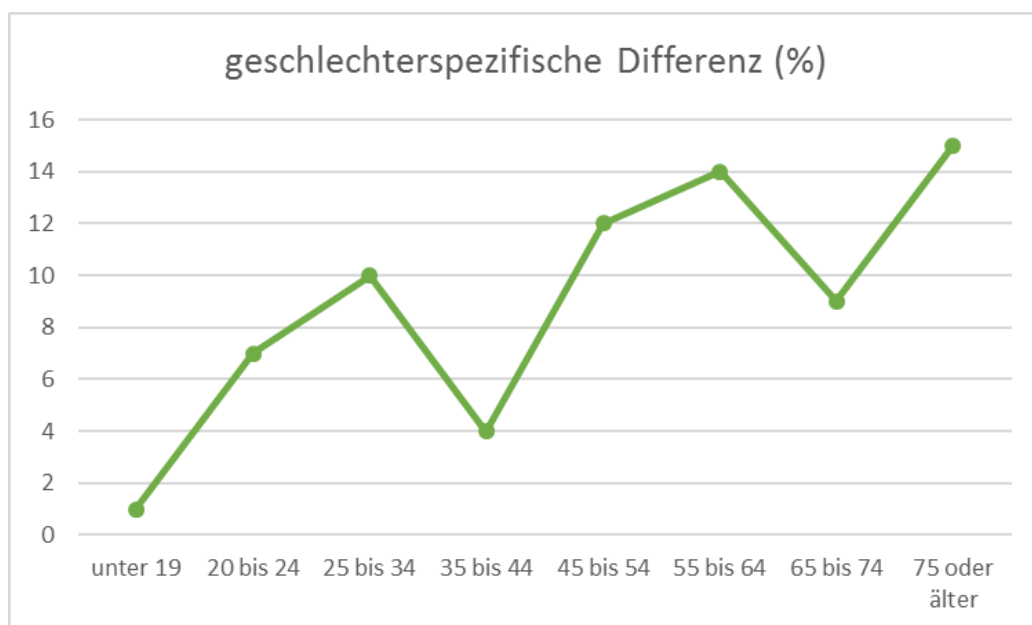


Abb. 1: Differenz zwischen männlicher und weiblicher Raucherquote in Bezug auf das Alter (2)

Die WHO zeigt in einem Artikel weiters auf, dass die Tabakindustrie derzeit ihre Werbung gezielt auf jüngere Frauen richtet. Diese werden nämlich als Marktlücke angesehen, da die europäische Raucherquote bei den Frauen „nur“ bei 21% liegt.

Die Quote bei den Männern liegt in der Europäischen Region mit 59% wesentlich höher und lässt daher nicht mehr so viel Marktpotential nach oben zu, wie seitens der Frauen. Die Tabakwerbung versucht das Rauchen mittels Assoziationen wie Luxus, weiblicher Schönheit oder Emanzipation für Frauen „schmackhafter“ zu machen (3).

Die Ursachen, die zu einem sogenannten Boom der weiblichen Rauchquote geführt haben könnten, lassen sich vor allem in den westlichen Ländern sowie der USA auf die gestiegene, weibliche Autonomie und die veränderten Geschlechterrollen zurückführen. In Vietnam ist die Quote der rauchenden Frauen mit 3,4% noch immer extrem niedrig, was wahrscheinlich auf die mangelnde Emanzipationsbewegung im asiatischen Bereich zurückzuführen ist.

Weitere Ursachen, die vor allem auf geschlechterspezifische Unterschiede hinweisen, könnten darin liegen, dass es für Frauen im Vergleich zu Männern oftmals schwieriger ist, mit dem Rauchen aufzuhören. Sei es aufgrund von Hormonen, Depressionen, mangelnder sozialer Unterstützung oder der Angst vor einer Gewichtszunahme (4).

1.2 Rauchen vor, während und nach der Schwangerschaft

Das Rauchen stellt nicht nur ein großes Gesundheitsrisiko für die Frau selbst, sondern auch für ihren Nachwuchs, dar. Obwohl es laut einer Studie 39% der Frauen gelingt, während der Schwangerschaft komplett mit dem Rauchen aufzuhören, beginnen 70% von diesen Frauen innerhalb eines Jahres postpartum wieder mit dem Tabakkonsum (5).

29% der Frauen, die in derselben Studie befragt wurden, gaben an, bereits in den letzten 12 Monaten vor der Geburt geraucht zu haben. Davon schafften es 56% für mindestens eine Woche, das Rauchen während der Schwangerschaft zu unterbrechen. Doch wie bereits erwähnt, gelang es nur ungefähr einem Drittel der Mütter, auch postpartal das Rauchen endgültig aufzugeben. Einflussgrößen, die zu einem erneuten Rückfall führten, waren niedriges Einkommen und geringer Bildungsstand. Aber vor allem rauchende Partner führten zu einem vierfach höheren Risiko, dass diese Frauen wieder mit dem Rauchen begannen (5).

Generell sind diese Schätzungen aber mit Vorsicht zu genießen, da es sich häufig um Fragebögen und Eigeneinschätzungen handelte und diese oftmals, verglichen

mit biochemischen Markern wie Cotinin, nicht im Einklang standen. Bei Cotinin handelt es sich um ein Abbauprodukt des Nikotins, das im Harn oder Blut Rauchender nachweisbar ist. Folglich gibt es eine Dunkelziffer an rauchenden Schwangeren, die zwar während der Schwangerschaft rauchen, dieses aber nicht angeben (6).

Eine Studie versuchte deshalb diesen Bias auszuschalten, indem sie sowohl die Selbstauskünfte der Frauen zu ihrem Rauchverhalten, als auch die biochemischen Marker des Nikotingehalts, miteinberechnete. Von den 45 Studienteilnehmerinnen kamen insgesamt weniger als die Hälfte (45%) regelmäßig zu den Testungen. Davon gaben nur 14% widerspruchsfreie Antworten an, 11% verheimlichten den täglichen Konsum von 6,5 – 8 Zigaretten und 20% der Frauen sogar von 8 – 11 Zigaretten (7).

1.3 Pathophysiologischer Hintergrund durch das Rauchen in der Schwangerschaft

Die Plazenta stellt einen zentralen Ausgangspunkt für die fetalen Nikotineffekte, die durch den maternalen Nikotinkonsum hervorgerufen werden, dar. Eine Schlüsselrolle spielt dabei die Dysfunktion der Endothelzellen, die zu einer Störung der Perfusion führt. Dadurch wiederum kommt es zu einer verminderten Substratversorgung beim Fötus und die intrauterine Toxinexposition führt schlussendlich zu Wachstums- und Funktionseinschränkungen beim nikotinenponierten Ungeborenen. Anders als beim erwachsenen Organismus, bei dem das Gewebe erst bei einem längerfristigen Gebrauch des Nikotins geschädigt wird und nach frühzeitigem Abbruch des Konsums noch eine vollständige Heilung möglich ist, kommt es beim Fötus relativ rasch zu einer irreversiblen Schädigung (8). Deshalb ist eine frühzeitige Nikotinkarenz bereits vor der Schwangerschaft zum Wohle des Kindes entscheidend.

1.4 Ziel der Diplomarbeit

In dieser Arbeit sollen die langfristigen Konsequenzen des Rauchens in der Schwangerschaft auf die Nachkommen in Kindheit, Jugend und Erwachsenenalter umfassend recherchiert werden.

2 Material und Methoden

Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um einen Überblick über die bisher veröffentlichten Studien zum Thema Rauchen in der Schwangerschaft und dessen längerfristigen Auswirkungen auf die Gesundheit des Kindes. Deshalb wurde als Methode eine Literaturrecherche gewählt.

Grundlage für diese Recherche bildeten Bücher und Zeitschriften aus der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz, sowie auch die Onlinedatenbank der Statistik Austria und das Internetportal der WHO. Zur Datenerhebung wurde vorzugsweise die Meta-Datenbank PubMed herangezogen.

Mittels PubMed Recherche wurden insgesamt 79 englisch- und deutschsprachige Artikel zum Thema „*smoking in pregnancy*“ *offspring* durchsucht. Nach der Aussortierung der irrelevanten Studien verblieben insgesamt 54 Artikel, die innerhalb einer Zeitspanne von 1973 – 2017 publiziert wurden.

Um Literaturstellen herauszufiltern, die sich vor allem mit den weitreichenden Folgen des Rauchens in der Schwangerschaft in Kindheit, Jugend- und Erwachsenenalter auseinandersetzen, wurde als Schlagwort „*offspring*“ verwendet. Dadurch wurden Artikel, die sich ausschließlich mit den Auswirkungen des Un- bzw. Neugeborenen beschäftigten, größtenteils aussortiert. Um den Rahmen der irrelevanten Studien weiters einzugrenzen, wurde im Suchfeld zusätzlich „Title/Abstract“ eingegeben, um explizit Themen über die längerfristigen Folgen auf den Nachwuchs zu erhalten.

3 Resultate

3.1 Genetische Auswirkungen

3.1.1 DNA Methylierung

Zigarettenrauch ist nach wie vor eine weltweite Ursache der Morbidität- und Mortalitätsverschlechterung in der Bevölkerung, die jedoch vermeidbar wäre.

Auch in der Epigenetik beschäftigt man sich mit den Auswirkungen des Rauchens auf den menschlichen Körper. Die Epigenetik befasst sich mit der Regulation und Veränderung von Genexpression auf der Ebene von ganzen Chromosomen oder des Genoms. Diese Regulation findet über DNA Methylierung, der Histonmodifikation oder über microRNAs statt. Kovalente DNA-Methylierung ist eine langfristige Modifikation, die nach der Replikation sogar an Tochterzellen weitergegeben werden kann, und somit vererbbar ist. Die DNA-Methylierung findet an CG Basenpaaren statt, und besonders an CG-reichen Promotersequenzen (CpG sites) kann die Expression von Genen durch DNA-Methylierung reguliert werden.

Besonders in der intrauterinen Entwicklung ist die Sensitivität für eine Veränderung der DNA-Methylierung groß. Dies soll eine optimale Anpassung an Umweltbedingungen schon im Mutterleib ermöglichen. Jedoch können auch negative Umwelteinflüsse die Genexpression epigenetisch verändern und so negativen Einfluss auf die Entwicklung nehmen.

Auch Rauchen in der Schwangerschaft führt zu epigenetischen Veränderungen. Die DNA von Föten rauchender Mütter ist stärker methyliert als die von Nichtraucherinnen. Interessanterweise kam es vor allem zu Veränderungen der DNA Methylierung, wenn die Mutter noch innerhalb der letzten 18 Wochen der Schwangerschaft geraucht hat. Konnte die Mutter jedoch früher mit dem Rauchen aufhören, waren die Auswirkungen weniger stark (9).

Weiters wurde beobachtet, dass der frühzeitigere Rauchstopp die Rate an Frühgeburten senkte und das Geburtsgewicht positiv beeinflusste. Dies könnte darauf hinweisen, dass eine baldige Zigarettenkarenz die Veränderung der DNA Methylierung verhindert. Ob diese Veränderungen bis ins Erwachsenenalter

weiterbestehen, oder durch eventuelle Einflüsse wie Aktiv- bzw. Passivrauchen verzerrt werden, ist noch nicht bekannt.

Abgesehen von dieser globalen DNA-Methylierung sind bereits spezifische Stellen in Genen oder Promotoren identifiziert worden, die in Zusammenhang mit dem Rauchen in der Schwangerschaft stehen. Diese betroffenen CpG-sites werden in einigen Studien gesondert untersucht (10).

In der aktuellsten, prospektiven Studie aus dem Jahr 2017 wurden Daten von 89 weiblichen Nachkommen gesammelt. Von diesen Studienteilnehmerinnen wurden 32 (36%) durch die Mutter während der Schwangerschaft dem Rauch ausgesetzt. Die im Durchschnitt nun 43-jährigen Frauen wurden zwischen 1959 und 1964 geboren und waren Teilnehmerinnen des National Collaborative Perinatal Project (NCP). Im Alter von 7 Jahren wurde im Columbia Presbyterian Hospital in New York City bereits ein Follow-Up vollzogen. Das nächste Follow-Up wurde im Rahmen dieser Studie von 2001 – 2006 gemacht und beinhaltete einen Fragebogen, sowie Blutproben.

Die gesammelten Daten des Fragebogens umfassten Informationen zum Geburtshergang, der Kindheit und frühen Kindheitsfaktoren, sowie auch soziodemographischen Fragen und Risikofaktoren im Erwachsenenalter. Weiters wurde sowohl das „passive“ Rauchen durch den Zigarettenkonsum der Mutter während der Schwangerschaft miteinbezogen, als auch das aktuelle Rauchverhalten bzw. Nichtrauchen der Teilnehmerinnen. Man galt in der Studie aber bereits als infantile Rauchausgesetzte oder aktive Raucherin, wenn während der Schwangerschaft kleine Mengen geraucht wurden bzw. wenn man als Erwachsener mindestens eine Zigarette am Tag innerhalb des letzten Monats geraucht hatte. Für die Analyse der Blutproben wurde die DNA von Granulozyten verwendet. Anhand eines linearen Regressionsmodelles wurde ein Zusammenhang zwischen dem mütterlichen Rauchen in der Schwangerschaft und den Methylierungsmustern in CpG-sites beim Nachwuchs verglichen. Man fand aus 190 CpG-sites, die 116 Gene umfassten, insgesamt 17, die eine differenzierte Methylierung bei Exposition durch Rauchen in der Schwangerschaft aufwiesen. Die 190 CpG-sites wurden basierend auf Ergebnisse von vier Studien ausgewählt.

Bei den 17 veränderten Loci handelte es sich um folgende Gene, die in Tabelle 2 auch aufgelistet sind:

FTO (cg03687532), *CYP1A1* (cg22549041, cg05549655, cg13570656, cg11924019, cg00213123), *MYO1G* (cg19089201, cg12803068, cg22132788, cg04180046), *AHRR* (cg05575921, cg23916896), *ANPEP* (cg13834112), *ZNF536* (cg23458168) und *GFI1* (cg12876356, cg09662411, cg09935388).

Es wurden jedoch Unterschiede in der Methylierung je nach Alter, Ethnizität oder dem aktiven Rauchverhalten gefunden (Tabelle 2). Das aktive Rauchen wurde in 3 Kategorien eingeteilt: 1. die Jahre des Rauchkonsums, 2. der lebenslange Raucherstatus (Raucherin bzw. Nichtraucherin) und 3. das aktuelle Rauchverhalten (Raucherin, ehemalige Raucherin oder Nichtraucherin) (Tabelle 3).

In dieser Studie konnte bewiesen werden, dass das Rauchen in der Schwangerschaft langfristige, genetische Auswirkungen auf den Nachwuchs, unabhängig von dem aktuellen Rauchverhalten der Kinder, hat. Diese Methylierungsmuster in den 17 CpG-Orten bestätigen die vorangegangenen Studien. Jedoch ist darauf hinzuweisen, dass bei dieser Studie die DNA-Methylierungsdaten der pränatalen Phase fehlen. Auch die Intensität und Dauer des Rauchens während der Schwangerschaft wurden nicht überprüft. Folglich ist dadurch auch die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen dem Rauchen in der Schwangerschaft und der DNA-Methylierung schwer vorherzusagen. Deshalb sind weitere Studien erforderlich, um die biologischen Konsequenzen dieser Zusammenhänge zu erforschen (10).

Tabelle 2: die 17 Genloci und ihre CpG-Orte, die durch das Rauchen in der Schwangerschaft beeinträchtigt wurden; β = DNA Methylierungslevel (10)

Gene, Chromosome CpG labels	β (95% CI) (MSP* vs. keine MSP Exposition)	p-Wert	angepasstes R ²
FTO			
cg03687532			
model 1: Alter	0.06 (0.03, 0.09)	<0.0001	0.18
model 2: Alter + Rasse	0.06 (0.03, 0.09)	<0.0001	0.16
model 3: Alter + Rasse + Raucherjahre	0.07 (0.04, 0.10)	<0.0001	0.18
CYP1A1			
cg22549041			
model 1: Alter	0.07 (0.03, 0.11)	0.002	0.11
model 2: Alter + Rasse	0.06 (0.02, 0.10)	0.002	0.17
model 3: Alter + Rasse + Raucherjahre	0.07 (0.03, 0.12)	0.002	0.17
cg05549655			
model 1: Alter	0.05 (0.03, 0.07)	<0.0001	0.19
model 2: Alter + Rasse	0.05 (0.03, 0.07)	<0.0001	0.31
model 3: Alter + Rasse + Raucherjahre	0.05 (0.03, 0.08)	<0.0001	0.32
cg13570656			
model 1: Alter	0.05 (0.02, 0.09)	0.004	0.10
model 2: Alter + Rasse	0.05 (0.01, 0.08)	0.005	0.16
model 3: Alter + Rasse + Raucherjahre	0.06 (0.02, 0.09)	0.002	0.17
cg11924019			
model 1: Alter	0.05 (0.02, 0.08)	0.001	0.14
model 2: Alter + Rasse	0.05 (0.02, 0.07)	0.001	0.23
model 3: Alter + Rasse + Raucherjahre	0.05 (0.02, 0.08)	0.001	0.23
cg00213123			
model 1: Alter	0.03 (0.01, 0.05)	0.004	0.09
model 2: Alter + Rasse	0.03 (0.01, 0.05)	0.002	0.15
model 3: Alter + Rasse + Raucherjahre	0.03 (0.01, 0.05)	0.001	0.17
MYO1G			
cg19089201			
model 1: Alter	0.06 (0.03, 0.09)	<0.0001	0.17
model 2: Alter + Rasse	0.06 (0.03, 0.09)	0.0001	0.14
model 3: Alter + Rasse + Raucherjahre	0.06 (0.03, 0.10)	0.0002	0.13
cg12803068			
model 1: Alter	0.11 (0.06, 0.16)	0.0001	0.17
model 2: Alter + Rasse	0.10 (0.05, 0.16)	0.0001	0.15
model 3: Alter + Rasse + Raucherjahre	0.10 (0.04, 0.16)	0.001	0.13
cg22132788			
model 1: Alter	0.07 (0.03, 0.11)	0.0004	0.14
model 2: Alter + Rasse	0.07 (0.03, 0.11)	0.0004	0.12

model 3: Alter + Rasse + Raucherjahre	0.07 (0.03, 0.12)	0.001	0.11
cg04180046			
model 1: Alter	0.07 (0.03, 0.10)	0.001	0.12
model 2: Alter + Rasse	0.06 (0.02, 0.10)	0.002	0.12
model 3: Alter + Rasse + Raucherjahre	0.05 (0.01, 0.10)	0.01	0.10
AHRR			
cg05575921			
model 1: Alter	-0.08 (-0.13, -0.02)	0.004	0.08
model 2: Alter + Rasse	-0.08 (-0.13, -0.03)	0.003	0.07
model 3: Alter + Rasse + Raucherjahre	-0.03 (-0.08, 0.02)	0.29	0.29
cg23916896			
model 1: Alter	-0.04 (-0.07, -0.02)	<0.0001	0.14
model 2: Alter + Rasse	-0.05 (-0.07, -0.03)	<0.0001	0.17
model 3: Alter + Rasse + Raucherjahre	-0.03 (-0.06, -0.01)	0.01	0.28
ANPEP			
cg13834112			
model 1: Alter	0.02 (0.01, 0.04)	0.001	0.11
model 2: Alter + Rasse	0.02 (0.01, 0.04)	0.001	0.14
model 3: Alter + Rasse + Raucherjahre	0.02 (0.01, 0.04)	0.002	0.16
ZNF536			
cg23458168			
model 1: Alter	0.05 (0.02, 0.08)	0.001	0.12
model 2: Alter + Rasse	0.05 (0.02, 0.08)	0.001	0.14
model 3: Alter + Rasse + Raucherjahre	0.05 (0.01, 0.08)	0.01	0.13
GF11			
cg12876356			
model 1: Alter	-0.04 (-0.06, -0.02)	0.001	0.10
model 2: Alter + Rasse	-0.04 (-0.07, -0.02)	0.001	0.10
model 3: Alter + Rasse + Raucherjahre	-0.03 (-0.06, -0.01)	0.02	0.11
cg09662411			
model 1: Alter	-0.03 (-0.06, -0.01)	0.004	0.07
model 2: Alter + Rasse	-0.03 (-0.06, -0.01)	0.006	0.07
model 3: Alter + Rasse + Raucherjahre	-0.03 (-0.06, -0.00)	0.02	0.06
cg09935388			
model 1: Alter	-0.06 (-0.09, -0.02)	0.001	0.08
model 2: Alter + Rasse	-0.06 (-0.09, -0.02)	0.002	0.11
model 3: Alter + Rasse + Raucherjahre	-0.04 (-0.07, 0.00)	0.05	0.16

Tabelle 3: Merkmale der Teilnehmerinnen anhand des Rauchverhaltens der Mutter während der Schwangerschaft (Raucherin; Nichtraucherin) (10)

Merkmale der Teilnehmerinnen in % (n) oder mittlerer \pm SD				
	Raucherin n=32	Nichtraucherin n=57	p- Wert	
Alter in Jahren	42.2 \pm 2.1	41.9 \pm 1.7	0.39	
Rasse				
	Afro-Amerikanisch	37.5% (12)	28.0% (16)	0.30
	Spanisch	31.3% (10)	49.4% (28)	
	Kaukasisch	31.3% (10)	22.8 (13)	
Persönlicher aktiver Raucherstatus				
	Nie geraucht	28.1% (9)	57.9% (33)	0.001
	jemals geraucht	71.9% (23)	42.1% (24)	
Jahre des Rauchens bei irgendwann aktiven Rauchern	21.6 \pm 6.9	15.9 \pm 8.6	0.02	

3.1.2 Genetische, kanzerogene Auswirkungen

Rauchen während der Schwangerschaft wird oft mit negativen Gesundheitsfolgen beim Nachwuchs in Verbindung gebracht. Es gibt Assoziationen zur Entstehung von gewissen Krebsarten bei Kindern, wie zum Beispiel Leukämie oder Lymphom, die auf das mütterliche Rauchverhalten in der Schwangerschaft zurückzuführen sind. Einige neuere Studien weisen darauf hin, dass es eventuell einen Zusammenhang zwischen den epigenetischen Mechanismen, wie zum Beispiel der DNA Methylierung, und den langfristigen Gesundheitsschäden beim Nachwuchs durch den Tabakkonsum in der Schwangerschaft gibt (11).

Die Gene CYP1A1 und AHRR, die bereits im vorigen Kapitel erwähnt wurden, spielen eine Schlüsselrolle im Acyl-Kohlenwasserstoff-Rezeptor Komplex. Normalerweise kontrolliert dieser Rezeptor Zellwachstum und Zelldifferenzierung, jedoch kommt es durch Bindung von aromatischen Hydrocarbonbestandteilen des Zigarettenrauchs auch zur Aktivierung des Rezeptors und setzt dadurch eine Signaltransduktionskaskade in der Leber in Gang.

Wenn diese Gene bzw. deren CpG-Orte, die oben aufgelistet wurden, nun an diesen negativen Effekten schuld sind, muss nun beantwortet werden, wie und wann die Veränderung der Methylierung passierte. Einerseits könnte schon das Methylierungsmuster der Eizellen vor der Befruchtung durch den Lebensstil der

Mutter verändert worden sein. Das wird als „transgenerative epigenetische Vererbung“ bezeichnet. In diesem Fall könnten trotz Tabakkarenz in der Schwangerschaft das DNA-Methylierungsmuster beim Nachwuchs verändert sein. Weiters könnte der Grund des Mechanismus auch präkonzeptionell beim Epigenom des männlichen Spermias liegen. Oder liegt die Ursache der Veränderung noch weiter zurück und könnte sogar generationsübergreifend durch die rauchende Großmutter zustande gekommen sein? Auch könnte „nur“ die Exposition *in utero* maßgeblich an dem Prozess der DNA-Methylierung beteiligt sein.

Dieser Fragen wurde in einer Studie, die 2014 veröffentlicht wurde, nachgegangen (11). In die statistische Analyse wurde auch die Tatsache, ob der Vater oder die Großmutter rauchte, miteinbezogen und 26 CpG-sites wurden analysiert. Außerdem wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang mit Krebsentstehung in den Nachkommen gibt. Die Informationen wurden mittels Fragebogen erhoben. Weiters wurden der Cotinin Gehalt im Plasma der Schwangeren gemessen. Die DNA-Methylierung der Neugeborenen wurde im Nabelschnurblut bestimmt. Es wurden insgesamt 1042 Mütter analysiert, darunter 50% Nichtraucherinnen, 22% ehemalige Raucherinnen (also die mindestens vor der Schwangerschaft aufgehört haben, zu rauchen), 15% Raucherinnen, die aber in der frühen Schwangerschaft mit dem Rauchen aufgehört haben und 13%, die länger als 18 Wochen während der Schwangerschaft geraucht hatten.

Die Analyse zeigte, dass nicht das Rauchen vor der Schwangerschaft, das Passivrauchen des Partners vor und während der Schwangerschaft, oder der Nikotinkonsum der Großmutter während der Schwangerschaft mit der Mutter der Probandinnen, an der veränderten DNA-Methylierung beteiligt sind. Dadurch wurde abermals bestätigt, dass dieser Prozess auf die direkte Exposition *in utero* zurückzuführen ist.

Der Zeitfaktor bezüglich der Dauer des Rauchens dürfte laut dieser Studie womöglich auch einen Einfluss haben. Angeblich sind mindestens 18 Wochen des Rauchens während der Schwangerschaft notwendig, um einen effektiven Nachweis der DNA-Methylierung im Neugeborenen zu bekommen. Dieses Ergebnis stimmt auch mit anderen Studien überein, die ähnlichen Ergebnisse bei rauchenden bzw. ehemals rauchenden Erwachsenen gefunden haben (11). Obwohl andere Studien gezeigt haben, dass es keine signifikante Verbindung

zwischen Krebsentstehung und dem Rauchen in der Schwangerschaft gibt, verweist diese Studie nochmals darauf, weitere Studien zu diesem Thema zu vollziehen. Denn Gene wie *RUNX1*, *MYO1G*, *GFI1* und *AHRR*, die an der Hämatopoese beteiligt sind, werden in ihrem Methylierungsmuster durch das Rauchen beeinflusst. Vorangegangene Studien bezogen Frauen, die vor der 18. Schwangerschaftswoche mit dem Rauchen aufgehört hatten, nicht in ihre Analyse mit ein, was die Resultate beeinflussen könnte. Deshalb sind weitere epidemiologische und epigenetische Studien notwendig, um Assoziationen zwischen der Krebsentstehung beim Nachwuchs und dem Rauchen in der Schwangerschaft auszuschließen (11).

3.1.3 Cannabis vs. Tabak

5% der schwangeren Frauen konsumieren während ihrer Gravidität Drogen. Die häufigste verwendete Substanz ist davon Cannabis (Tabelle 4).

In einer Metaanalyse, die 24 Studien umfasste, wurde das Rauchen von Cannabis während der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für Anämie und geringerem Geburtsgewicht beim Säugling in Verbindung gebracht. Weiters wurde bei täglichem, mütterlichen Cannabiskonsum im ersten Trimester ein Zusammenhang zu Defiziten in verbaler Argumentation und dem Kurzzeitgedächtnis beim Nachwuchs, und verminderten Lese-, Schreib-, Mathematik- und Verständnisfähigkeiten bei 10-jährigen Grundschulern (12), sowie erhöhtes Risiko für Angst- und Depressionsentwicklung festgestellt. Grund für diese negativen Auswirkungen können im plazentagängigen, psychoaktiv wirkenden Bestandteil des Cannabis liegen, dem THC (Δ^9 -Tetrahydrocannabinol). Durch das THC kommt es beim Fötus zu einer Vergrößerung der Nabelschnurvene und -arterien. Es fördert weiters die Apoptose der plazentaren, sich noch entwickelnden Zytotrophoblasten. Deshalb wäre es interessant zu wissen, ob auch Cannabis, die DNA-Methylierung verändert.

Bei Erwachsenen wurde durch Studien bereits bewiesen, dass es durch Cannabiskonsum zu veränderter DNA-Methylierungen kommt. Zum Beispiel wird das CB1R (Cannabinoid-Rezeptor 1) Gen vermehrt methyliert und dadurch die mRNA-Expression vermindert. Bei dem erwähnten CB1R handelt es sich um einen Rezeptor, der die Wirkung der Cannabinoide, wie z. B. das THC, im ZNS

vermittelt. Folglich wurden solche erhöhte Methylierungswerte von CB1R auch im Blut von cannabiskonsumierenden Schizophreniepatienten festgestellt. Cannabis führt außerdem zu einer Erhöhung des Dopaminspiegels in den terminalen Arealen des meso-limbischen Dopaminsystems (12).

Interessant ist, dass das oben angeführte CB1R mit dem Dopaminrezeptor co-exprimiert wird (12). Unter Koexpression versteht man eine simultane Expression zweier (bzw. mehrerer) verschiedener Gene. Folglich wäre also interessant zu erfahren, ob auch ähnliche Effekte beim Ungeborenen von cannabisrauchenden Schwangeren vorliegen.

In der Studie von Fransquet et al. wurde deshalb untersucht, ob der Dopaminrezeptors DRD4 im Nachwuchs durch mütterlichen Cannabiskonsum verändert methyliert wird. Weiters wurde überprüft, ob ein zusätzlicher Tabakkonsum der Mutter einen weiteren Einfluss auf die DNA-Methylierung bei den Nachkommen bewirkt (12), da die perinatalen Risiken verstärkt werden, wenn Tabak inklusive Cannabis in der Schwangerschaft geraucht wurde (13).

Man fand zwar beim Neugeborenen eine erhöhte Methylierung im DRD4 Promotor, wenn die Mütter Cannabis während der Schwangerschaft konsumiert hatten. Jedoch blieben die Ergebnisse dieselben, wenn man den Konsum von Tabak miteinbezog.

Allerdings war die Studie durch die geringe Anzahl an Teilnehmerinnen limitiert. Außerdem wurde in dieser Studie nur die Methylierung des DRD4 Gens untersucht. Eine genomweite Analyse könnte potentielle andere Gene identifizieren, deren Methylierungsmuster durch Cannabiskonsum verändert ist (12).

Tabelle 4: Drogenkonsum von Frauen während der Schwangerschaft bis 8 Wochen nach der Geburt; N (%) (12)

Droge	1. Trimester	2. Trimester	3. Trimester	irgendwann während der Schwangerschaft	8 Wochen postpartal
Cannabis	44 (5.5)	19 (2.4)	11 (1.4)	44 (5.6)	15 (1.9)
Heroin andere Opioide	8 (1.0)	3 (0.4)	2 (0.3)	8 (1.0)	0 (0)
Amphetamine	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0)	1 (0.1)	1 (0.1)
Kokain	11 (1.4)	1 (0.1)	0 (0)	13 (1.5)	1 (0.1)
Kokain	10 (1.2)	0 (0)	0 (0)	11 (1.2)	1 (0.1)
Halluzinogene	3 (0.4)	1 (0.1)	0 (0)	3 (0.4)	0 (0)
Partydrogen	5 (0.6)	0 (0)	0 (0)	5 (0.6)	0 (0)
Insgesamt	56 (7.0)	20 (2.5)	9 (1.1)	57 (7.1)	16 (1.0)

3.1.4 Vitamin C – ein Zukunftsaspekt?

Mütterliches Rauchen in der Schwangerschaft führt zu Veränderungen in der DNA Methylierung, die bis in das Erwachsenenalter zu finden sind. Weiters wird in Studien ein Zusammenhang zwischen dem Tabakkonsum während der Schwangerschaft und der Lungenfunktion des Kindes beschrieben, die sich dadurch verschlechtern kann. Neueste Studien haben gezeigt, dass man diesen beiden Effekten durch die Gabe von Vitamin C während der Schwangerschaft möglicherweise entgegenwirken kann (14,15).

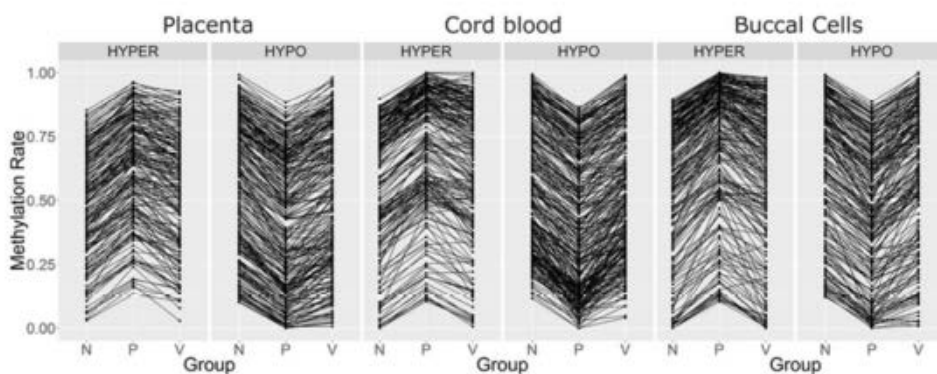
Die Ascorbinsäure, die unter dem Trivialnamen Vitamin C weitläufiger bekannt ist, gehört zu den essentiellen Vitaminen. D. h., dass der menschliche Körper dieses selbst nicht herstellen kann und es deshalb extern durch Nahrung zugeführt werden muss. Das als Radikalfänger und Antioxidans bekannte Vitamin hat jedoch auch Auswirkungen auf DNA-Demethylierungsprozesse. Die Ascorbinsäure ist ein Kofaktor für einige Mono- und Dioxygenasen und spielt auch eine Rolle in der sogenannten Ten-Eleven Translokation (TET) Enzymfamilie. Diese ist wiederum über Hydroxylierungsprozesse aktiv an der DNA-Demethylierung beteiligt (15).

In einer randomisierten, Placebo kontrollierten Studie konnte durch die Gabe von 500 mg Vitamin C während der Schwangerschaft die Lungenfunktion des Neugeborenen verbessert werden. Zur Messung der Lungenfunktion wurde die Atmung des Neugeborenen während des Schlafs in Rückenlage durch eine standardisiert betriebene Gesichtsmaske kontrolliert. Weiters nahm die Pfeifatmung, die häufiger bei Nachkommen von rauchenden Schwangeren nachgewiesen wurde, innerhalb eines Jahres durch die Verabreichung dieses Vitamins signifikant ab (14).

In einer anderen Studie wurde das Hauptaugenmerk auf die Verbesserung der DNA-Methylierung durch Vitamin C Gabe gelegt. Sie bestätigte, dass es durch das Rauchen in der SS zu erheblichen epigenetischen Effekten im Nachwuchs kam. Die DNA-Methylierungsprozesse wurden bei der Geburt im Nabelschnurblut und in der Plazenta, sowie in Abstrichen der Wangenschleimhaut im Alter zwischen 3 bis 6 Jahren, nachgewiesen. Durch die Vitamin C Gabe der Mutter während der Schwangerschaft konnten die negativen Effekte des Rauchens auf das Genom reduziert werden. Es werden dabei nicht nur die Hypermethylierungen in den

Gewebe, sondern auch die Hypomethylierungsprozesse umgekehrt und dadurch verbessert.

In Abbildung 2 sind diese Umkehrungsprozesse bildlich dargestellt. Dabei wurde zwischen Nichtraucherinnen (N), Placebogruppe (P) und der Vitamin C erhaltenden Gruppe (V), differenziert. Die Punkte zeigen die durchschnittliche Methylierung für alle drei dieser Gruppen auf und es wird dadurch in der Placebo- (P) und Nichtraucherinnengruppe (N) die CpG-sites mit signifikanten Methylierungsveränderung ($\geq 10\%$, nominaler p -Wert $\leq 0,05$) dargestellt. Die Linien illustrieren die Richtungsänderungen der gemittelten Methylierung des jeweiligen CG Paars zwischen Nichtraucherinnen und der Placebogruppe, sowie der Placebo- und Vitamin C Gruppe (15).



Reprinted with permission of the American Thoracic Society. Copyright © 2017 American Thoracic Society.

Abb. 2: Gabe von Vitamin C und dessen Methylierungsumkehrungen im Gewebe (15). N: Nichtraucherin; P: Raucherin mit Placebo; V: Raucherin mit Vitamin C

Abschließend ist darauf hinzuweisen, dass die Verabreichung von Vitamin C in der Schwangerschaft eine einfache und kostengünstige Methode darstellen könnte, um manche negativen Auswirkungen auf den Nachwuchs zu verringern (14).

3.2 Organische Auswirkungen

3.2.1 Geburtsgewicht

Meistens wird in den generationsübergreifenden Studien ein besonderes Augenmerk auf die Effekte der rauchenden Eltern auf ihre Kinder gelegt. Doch können auch, großräumiger betrachtet, die rauchenden Großeltern Auswirkungen auf ihre Enkel haben. So wurde bereits ein Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht der Enkelkinder und der Großmütter gezeigt. Es kommt demnach zu einem höheren Gewicht bei den Neugeborenen, wenn die Großmutter Diabetes mellitus Typ 2 Patientin war (16,17).

Doch auch das Rauchverhalten der Großmütter während der Schwangerschaft mit der Mutter könnte möglicherweise Auswirkungen auf das Geburtsgewicht der Enkel haben. Aktuell gibt es erst drei Studien, die sich genau mit diesem Thema beschäftigen.

Die aktuellste Studie unterteilte ihre Studienpopulation in drei Gruppen. Die Gruppe G1 beinhaltete die Großmütter, die zwischen 1904 bis 1945 geboren wurden. Diese wiederum wurde in eine „frühe Kohorte“ von 1904 - 1928 und eine „späte Kohorte“ von 1929 -1945 unterteilt. Die Zeitperioden wurden so ausgewählt, dass in ihnen statistisch nachgewiesene Schwankungen im Rauchverhalten der Frauen auftraten. G2 wurde aus den Töchtern von G1 gebildet, Zeitrahmen für das Datum der Geburt der Teilnehmer aus G2 wurde zwischen 1942 - 1967 festgelegt. Man wählte die Zeitperiode aus, in denen statistisch nachgewiesene Schwankungen im Rauchverhalten der Frauen auftraten. Die 935 StudienteilnehmerInnen der Gruppe G3 waren die Kinder von G2 bzw. die Enkel von G1.

Das Studienergebnis variierte zwischen den zwei Untergruppen von G1. Bei der „frühen Kohorte“ von G1 kam man zu keinem signifikanten Resultat bezüglich eines Effekts durch rauchende Großmütter, jedoch fand man bei der „späten Kohorte“ einen Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht der Enkel und dem Rauchverhalten der Großmütter bzw. Mütter. Wenn also diese Großmütter (G1), die zwischen den Jahren 1929 und 1945 geboren wurden, und ihre Töchter (G2) während der Schwangerschaft geraucht hatten, gebären die Teilnehmerinnen der

Gruppe G2 durchschnittlich schwerere Kinder (G3) (18). Jedoch ist dieses Ergebnis gegensätzlich zum von anderen Studien erstellten Modell, dass *in utero* Exposition durch Tabak zu einem niedrigeren Geburtsgewicht führt (19–25).

Bei den nichtrauchenden Kohorten von G1 kam man hingegen zum selben Ergebnis: war die Großmutter Nichtraucherin, aber ihre Tochter (G2) Raucherin, war das Geburtsgewicht geringer als bei nichtrauchenden Müttern, was tatsächlich den negativen Effekt auf das Geburtsgewicht zeigt.

Weiters muss auch an Störvariablen, wie Dauer und Häufigkeit des Rauchens während der Schwangerschaft, gedacht werden. Es könnte nämlich sein, dass Frauen der „späteren Kohorte“ aufgrund der Unabhängigkeitsbewegung zwischen den 1930er und 1960er Jahren häufiger und länger während ihrer Gravidität geraucht hatten, als Frauen der „früheren Kohorte“.

Allerdings kann es sich aber auch um einen Zufallsfund handeln, da sich die Teilnehmeranzahl auf 46 Enkel beschränkte, bei denen sowohl die Großmutter als auch die Mutter geraucht hatten.

Außerdem beinhaltet die Studie weder Angaben zur Gestationslänge, noch zu Dauer und Zeitpunkt des Tabakkonsums und der Menge der Zigaretten, die während der Schwangerschaft geraucht wurden (18).

3.2.2 Fettleibigkeit

Übergewicht ist ein globales Problem und nimmt durch unseren westlichen Lebensstil mit ungesunder Ernährung und mangelnder Bewegung zu. Doch sollte auch an andere multifaktorielle Risikofaktoren, wie psychosozialer Stress, höheres Alter, mangelnder Schlaf, Rauchen in der Schwangerschaft und an die pränatale Umgebung gedacht werden, wenn man eine Erklärung für die steigende Prävalenz der Fettleibigkeit sucht (26).

Bereits einige prospektive Studien haben sich mit dem Zusammenhang des Rauchens in der Schwangerschaft auf das Gewicht der Nachkommen auseinandergesetzt. Die Säuglinge von rauchenden Müttern weisen oft ein niedrigeres Geburtsgewicht auf, das sie jedoch im Vergleich zu normalgewichtigen Neugeborenen innerhalb von zwei Jahren wieder aufholen. Dieses Aufholen könnte einen Risikofaktor für das Übergewicht im späteren Leben darstellen. Jedoch wurde in den meisten Studien das Geburtsgewicht als lineare Variable

angenommen. Eine aktuellere Studie verwendete ein Spline-Regressionsmodell, um etwaige nichtlineare Effekte, die durch das Geburtsgewicht auf den späteren Körperbau zustande kommen könnten, miteinzubeziehen. Es wurden Daten aus einer umfangreichen, deutschen bevölkerungsbasierenden Studie herangezogen und ausgewertet. Insgesamt nahmen 12.383 Kinder und Jugendliche im Alter von drei bis siebzehn Jahren an der Befragung teil. Dabei wurden die Standardabweichungen des BMIs (BMI-SDS), die unterschiedlichen SDS-Kategorien für das Geburtsgewicht und das Rauchverhalten der Mutter (Raucherin bzw. Nichtraucherin), miteinberechnet. Als Zielvariable im Regressionsmodell wurde die BMI-SDS festgelegt. Für die Standardabweichungen des Geburtsgewichts wurden kubische Splines verwendet und mögliche Störfaktoren miteinbezogen.

Die Studie ergab, dass Kinder von rauchenden Schwangeren niedrigere Geburtsgewicht-SDS-Werte, jedoch höhere BMI-SDS-Ergebnisse im Kindheitsalter aufwiesen, als Kinder von Nichtraucherinnen. Das niedrige Geburtsgewicht durch den Nikotinkonsum während der Schwangerschaft dürfte aber allein nicht die Ursache für die Fettleibigkeit im späteren Leben sein. Denn weitere Risikofaktoren in Verbindung mit dem Rauchen in der Schwangerschaft konnten nicht ausgeschlossen werden. Solche binärcodierten Faktoren waren z.B. niedriger elterlicher sozioökonomischer Status, hohe TV-Nutzungszeit, ausschließliche Formulanahrung, niedriges mütterliches Alter bei der Geburt und leicht erhöhter mütterlicher BMI. Jeder dieser Faktoren konnte mit einer Prävalenz von 50% bei den Kindern von rauchenden Müttern und 25% bei jenen von nichtrauchenden mit dem Übergewicht assoziiert werden (Tabelle 5) (27).

Auch in einer weiteren und neueren Studie stellte man fest, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Rauchen in der Schwangerschaft und einem höheren BMI des Nachwuchses gibt. Jedoch können auch weitere gesellschaftliche Faktoren, wie der erhöhte mütterliche BMI, diesen Zusammenhang beeinflussen. Vor allem die frühkindliche Umgebung spielt hier eine Schlüsselrolle. Deshalb sollte man das Rauchen in der Schwangerschaft als einen Teil der gesellschaftlichen und ökologischen Veränderungen sehen (26).

Tabelle 5: Geburtsgewicht-, BMI-SDS und weitere binäre Risikofaktoren im Vergleich zwischen rauchenden und nichtrauchenden Müttern (27)

	nicht-rauchende Mütter (n=10335)	rauchende Mütter (n=2048)	p-Wert
	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	<0.01
Geburtsgewicht [g]	3467 (472)	3318 (500)	<0.01
Geburtsgewicht SDS	-0.07 (1.08)	-0.41 (1.16)	<0.01
Kinds-BMI zur Befragung [kg/m ²]	18.7 (3.8)	19.5 (4.5)	<0.01
BMI-SDS des Kindes	0.28 (1.11)	0.59 (1.22)	<0.01
mütterlicher BMI [kg/m ²]	24.5 (4.7)	24.8 (4.8)	<0.05
mütterliches Alter bei Geburt des untersuchten Kindes [Jahre]	28.6 (4.8)	27.2 (5.3)	<0.01
	n (%)	n (%)	
männliche Kinder	5251 (50.8%)	1016 (49.6%)	0.33
niedriger elterlicher sozialer Status	2231 (21.6%)	953 (46.5%)	<0.01
ausschließlich Formulanahrung	1731 (16.7%)	765 (37.4%)	<0.01
hohe Fernsehzeit	2429 (23.5%)	772 (37.7%)	<0.01

3.2.3 Knochenmasse

Mütterliches Rauchen in der Schwangerschaft kann auch negative Auswirkungen auf die Knochenmasse des Kindes haben.

In einer Studie aus dem Jahr 2017 wurde ein Zusammenhang zwischen dem Rauchen in der Schwangerschaft und den Effekten auf die Knochenmasse des Nachwuchses untersucht. Es wurde dabei eine Kohorte aus 7.121 Kindern ausgewählt, die ein durchschnittliches Alter von 9,9 Jahren aufwiesen und zu gleichen Teilen aus Buben und Mädchen bestand. Dabei wurde nicht nur das mütterliche Rauchen während der Schwangerschaft miteinbezogen, sondern auch der Nikotinkonsum des Vaters. Man wählte die zusätzliche väterliche Exposition aus, um Zusammenhänge, die den familiären, sozialen, genetischen und umweltbedingten Faktoren unterlagen, von den stärkeren mütterlichen *in utero* Effekten abzugrenzen. Die gemessenen Parameter der Kinder waren TBLH (total body less head), der Wirbelsäulenmineralgehalt (BMC), der Knochenbereich (BA), die Knochenmineraldichte (BMD) und der flächenbereinigte BMC (ABMC) mittels DEXA-Messung (Dual Energy X-Ray Absorptiometry). Die TBLH beschreibt die Knochenmasse des gesamten Körpers abzüglich der des Kopfes. Die TBLH wurde deshalb ausgewählt, um den Kopfbereich auszuschließen, da sich dieser in

der Knochenentwicklung generell vom Rest des Skeletts differenziert und auch weniger von gewissen Umweltfaktoren beeinflusst wird.

Das Ergebnis zeigte, dass das Rauchen beider Elternteile während der Schwangerschaft zu einer erhöhten BMD, BA und ABMC bei dem weiblichen Nachwuchs führte. Bei den Jungen waren die Resultate von geringerer Evidenz. Die Bilanz daraus zeigt, dass die Auswirkungen familiären und weniger intrauterinen Ursprungs sind. Also beeinflusst vor allem die familiäre Umgebung, wie das Rauchen der Eltern, das körperliche Aktivitätsniveau und die Ernährungsweise in der Familie die kindliche Knochenmasse. Einige Studien werden hier auch erwähnt, die aufzeigen, dass übergewichtige Kinder eine höhere Ganzkörper- und Wirbelsäulenknochenmasse aufweisen. Dies bestätigt wiederum den Einfluss des familiären Lebensstils auf die Knochenentwicklung des Kindes. Doch scheint es so, dass dieser soziale Faktor sich eher auf das Übergewicht und die Knochenmasse des weiblichen Nachwuchses auswirkt. Eine Erklärung der geschlechtsspezifischen Unterschiede gibt es jedoch noch nicht (28).

3.2.4 Endokrine Fehlfunktionen

Laut WHO Bericht aus dem Jahr 2009 sind circa 40% der Kinder weltweit dem Zigarettenrauch zu Hause ausgesetzt. Durch das Rauchen der Eltern während eines kritischen Zeitfensters in der Entwicklungsphase des Kindes, wie z.B. der Schwangerschaft oder der Laktation, kann es zu folgenschweren, bleibenden Stoffwechseleränderungen kommen, die wiederum Krankheiten im Erwachsenenalter auslösen können. Dieser Teufelskreis wird oft als Programmierung oder als perinatale Prägung bezeichnet.

Adipositas unterliegt einer Vielzahl von multifaktoriellen Ursachen. Bereits die Mutter kann durch Nährstoffe, Hormone und Umweltschadstoffe, wie z.B. das Rauchen, erhebliche Auswirkungen auf die Entwicklung von Fettleibigkeit der Kinder haben. Allein während der Laktation kommt es bei rauchenden Müttern zu einer Übertragung des Schadstoffes Nikotin auf den Säugling. Folglich wirkt sich Nikotin auf den Stoffwechsel des Säuglings aus und kann sogar direkt im Urin nachgewiesen werden.

Tabakrauch beeinflusst das Hormonsystem. Bereits nach einer geringen Anzahl an gerauchten Zigaretten kommt es zu einer Erhöhung des Spiegels von

ADH (Antidiuretisches Hormon), GH (Growth Hormon; Wachstumshormon), Glukokortikoid, Epinephrin und Leptin.

Direkt auf die Energiebilanz wirkt sich Leptin aus, das wiederum durch die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüse-Achse gesteuert wird. Folglich kann es durch Störungen im Hormonhaushalt der Schilddrüse zu Veränderungen im Energieverbrauch kommen und dementsprechend das Körpergewicht beeinflussen.

Es wurde auch aufgezeigt, dass sich das über die Muttermilch zugeführte Nikotin negativ auf den Jodid-Transfer auswirkt. So könnte z.B. die Hyperthyreose von Neugeborenen trotz normaler Jodeinnahme der Mutter auf das Rauchen zurückzuführen sein. Hingegen könnte bei verminderter, mütterlicher Jodzufuhr die Rauchbelastung mit der Kropfentstehung beim Nachwuchs in Verbindung stehen (29).

In einer Tierstudie wurde ein Zusammenhang von Leptin mit Nebennierenhormonen während der nikotinbelasteten, mütterlichen Laktationsphase beim Rattennachwuchs untersucht. Demnach führte die Nikotinbelastung beim männlichen Nachwuchs zu einer höheren Produktion an Katecholaminen in der Nebenniere, jedoch zu einer geringeren Sekretion dieses Hormons. Weiters kam es zu einer Hyperfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, die wiederum zu einer Erhöhung von CRH (Corticotropin-releasing-Hormon) und ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) Sekretion führte und folglich stieg der Kortikosteron Serumspiegel. Durch die niedrigere Katecholamin Sekretion kam es schlussendlich zu einer Verringerung der lipolytischen Effekte des sympathischen Nervensystems. Der höhere Kortikosteron Spiegel führte wiederum zu einer Zunahme der viszeralen Adipogenese (Tabelle 6).

Also bestätigte dies, dass Nikotin während der kritischen Laktationsphase erhebliche Auswirkungen auf die Entwicklung der Fettleibigkeit des Nachwuchses hat, da es nachweislich zu hormonellen Veränderungen in der Schilddrüsen- und Nebennierenfunktion führte (29).

In Tabelle 6 wird der geschlechterspezifische Effekt von Nikotinbelastung in der Laktationsphase auf männliche und weibliche Rattennachkommen dargestellt. Bei männlichen Ratten kam es zu Nebennierendysfunktion, bei weiblichen zu Auswirkungen auf den Leptingehalt in Muskeln und Adipozyten (29).

Tabelle 6: Unterschiedliche Effekte bei erwachsenen männlichen und weiblichen Ratten, deren Mütter während der Laktation Nikotin ausgesetzt waren (29)

180 Tage alt	männlicher Nachwuchs	weiblicher Nachwuchs
biometrische Parameter		
viszerale Fettmasse	↑	unverändert
totale Körperfettmasse	↑	↓
subkutane Fettmasse	unverändert	↓
Gesamtkörperprotein	↑	↓
Hormone im Serum		
Leptin	↑	unverändert
Corticosteron	↑	unverändert
Nebennierenparameter		
Drüsenmasse	unverändert	unverändert
Katecholamingehalt	↑	unverändert
Tyrosinhydroxylase	↑	unverändert
Proteingehalt im Gewebe		
Leptin in viszeralen Adipozyten	↑	unverändert
Leptin in subkutanen Adipozyten	unverändert	↓
Leptin im Musculus soleus	unverändert	↓
β3 Rezeptoren in visz. Adipozyten	↑	↓

3.2.5 Immunsystem

Tabakrauch verändert die Leukozytenzahl im Blut von Erwachsenen und führt dadurch zu entzündlichen Reaktionen in den Atemwegen. Deshalb wurde in einer Studie untersucht, ob das Rauchen in der Schwangerschaft ähnliche Effekte im Blut der Neugeborenen auslöst und so die frühe Immunreaktion verschlechtern könnte. Konkret wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen mütterlichem Tabakkonsum in der Schwangerschaft und der Abnahme der Lymphozyten und dendritischen Vorläuferzellen im Nabelschnurblut gibt und ob es Unterschiede in den Leukozyten-Subtypen gibt. Als Kovariable wurde das kindliche Geschlecht, das Gestationsalter, das Geburtsgewicht, der Geburtsmodus, Mekonium im Fruchtwasser, vorzeitiger Blasensprung, das Alter der Mutter, Asthma oder Heuschnupfen der Mutter miteinbezogen.

Es nahmen 88 Frauen an der Geburtskohortenstudie teil. Von diesen rauchten lediglich 14 Frauen während der Schwangerschaft (16% der Studienpopulation).

Bei rauchenden Schwangeren wurde eine Verringerung in der Gesamtleukozytenzahl im Nabelschnurblut festgestellt. Innerhalb der Untergruppe waren vor allem die segmentkernigen (reifen) neutrophilen Granulozyten, die Monozyten, die myeloiden dendritischen Vorläuferzellen und die Lymphozyten signifikant verringert. Die Ergebnisse blieben auch unverändert, wenn man die oben angeführten Determinantien hinzufügte. Weiters ist jedoch auch zu erwähnen, dass alle Väter der vierzehn rauchenden Probandinnen auch Raucher waren.

Ob die Abnahme der Leukozyten durch verminderte Freisetzung aus dem Knochenmark resultiert, oder ob eine verstärkte Migration aus dem Blut in andere Organe dazu führt, ist unbekannt.

Es kann nur vermutet werden, dass das Rauchen in der Schwangerschaft zu einer Immunreaktion beim Neugeborenen führt, die wiederum eine erhöhte Rekrutierung von dendritischen Zellen und anderen peripheren Leukozyten hervorruft und folglich diese Zellen im Nabelschnur verringert sind. Durch den Rekrutierungsprozess könnte es zu einer bleibenden Dysbalance des Immunsystems beim Nachwuchs kommen und langfristig gesehen eine Häufung an Infektionen und Atemwegserkrankungen, wie z.B. Asthma, bewirken (30).

3.2.6 Atemwege

Der Zusammenhang zwischen elterlichem Rauchen während und nach der Schwangerschaft und dessen nachteiligen Effekt auf die Atemwege der Nachkommen wird in einigen Studien diskutiert (31–37).

In einer Studie wird dabei vor allem auf Atemwegsinfektionen der unteren Atemwege und die generelle Kurzatmigkeit beim Nachwuchs eingegangen (38). Zu den Atemwegsinfektionen der unteren Atemwege wurden Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) Erkrankungen, Bronchiolitis, Bronchitis und die Erkrankungen an Pneumonie innerhalb der ersten 18 Lebensmonaten miteinbezogen. Die Kurzatmigkeit beinhaltete die durch Schleim verstopfte Lunge, sowie Pfeif- oder Keuchgeräusche zwischen dem 6. und 18. Lebensmonat. Es wurde deshalb das Symptom der Kurzatmigkeit gewählt, da die Diagnose Asthma in diesem frühen Alter schwer zu stellen ist.

Die Rauchexposition des Nachwuchses galt bereits, wenn die Mutter während der Schwangerschaft zu irgendeinem Zeitpunkt geraucht hat. Jedoch wurde die Exposition durch den Vater erst dann gezählt, wenn dieser täglich oder gelegentlich während der Schwangerschaft geraucht hatte. Für die postnatale Exposition wurde der Zeitraum der ersten drei Monate nach der Geburt gewählt und die Nachkommen galten bereits als dem Rauch ausgesetzt, wenn die Eltern zu irgendeinem Zeitraum zur Zigarette gegriffen haben.

Man kam zum Ergebnis, dass jene Kinder, die prä-, postnatal oder kontinuierlich vor und nach der Geburt dem elterlichen Rauch ausgesetzt waren, ein erhöhtes Risiko für oben genannte Atemwegserkrankungen hatten. Jedoch war auf Seiten der Exposition durch den mütterlichen Rauch eine höhere Signifikanz im pränatalen als im postnatalen Stadium festgestellt worden.

Weiters könnte das Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft auch das Wachstum und die Entwicklung der fetalen Atemwege negativ beeinflussen und dadurch wiederum zu einem erhöhten Risiko von Atemwegserkrankungen bei den Nachkommen führen (38).

Diese Ergebnisse wurden auch von früheren Studien berichtet (35,39–41), speziell aber in dieser Studie wurde separat zwischen dem mütterlichen oder väterlichen Rauchen während der Schwangerschaft, sowie dem passivrauchenden Kind nach der Schwangerschaft, unterschieden (38).

3.2.7 Herzkreislaufsystem

3.2.7.1 Geburtsgewicht

Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Erwachsenenalter können mit einem niedrigeren Geburtsgewicht in Verbindung gebracht werden. Da bereits beim Fötus solche Risikofaktoren vorprogrammiert werden könnten, die dann im späteren Leben das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöhen, wurde in einer Studie nach einem Zusammenhang zwischen der elterlichen Herz-Kreislauf-Mortalität und dem Geburtsgewicht der Nachkommen gesucht und als Mortalitätsrisikofaktor das Rauchen in der Schwangerschaft in Erwägung gezogen (42).

So wurde eine Verbindung zwischen dem niedrigen Geburtsgewicht des Nachwuchses und den vor der Schwangerschaft bereits vorhandenen

kardiovaskulären Risikofaktoren der Mutter gefunden. Zu solchen Einflussgrößen wurden Rauchen, Blutdruck, BMI, Glukosewerte und Triglyzeride gezählt. Beim Vater jedoch war die Assoziation durch diese präpartalen Faktoren geringer. Leider ist die Studie durch das kleine Kollektiv limitiert (42).

3.2.7.2 Fettleibigkeit

Es wurde bereits in einigen Meta-Analysen gezeigt, dass mütterliches Rauchen in der Schwangerschaft zu Übergewicht und Fettleibigkeit bei den Nachkommen führt. Übergewicht und Fettleibigkeit stellen wiederum einen Risikofaktor für die Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen dar.

In einer prospektiven Studie bestehend aus 2038 jungen Erwachsenen, wurde oben erwähnter Zusammenhang untersucht. Von den ProbandInnen (50% waren davon männlichen Geschlechts) wurde der BMI, der Taillenumfang (WC), das Taille-Hüft-Verhältnis (WHR), der systolische und diastolische Blutdruck (SBP und DBP), sowie die Pulsfrequenz (PR) gemessen und daraus das resultierende Risiko für die Entwicklung von Übergewicht und Fettleibigkeit im Alter von 21 Jahren berechnet. Weiters wurde der Raucherstatus der Mutter in drei Kategorien unterteilt (Nichtraucherin; Raucherin vor oder nach der Schwangerschaft, aber nicht während der Schwangerschaft; Raucherin auch während der Schwangerschaft).

Es stellte sich heraus, dass BMI, WC, WHR, PR und die daraus resultierende Fettleibigkeit beim Nachwuchs rauchender Schwangerer höher war, als bei jenem der Nichtraucherinnen. Bei den jungen Erwachsenen, deren Mütter vor oder nach der Schwangerschaft, aber nicht während der Schwangerschaft geraucht hatten, waren die Ergebnisse ähnlich zu denen nichtrauchender Mütter. Die Zusammenhänge blieben mit Ausnahme von der PR trotz Einberechnung von Störfaktoren konstant. Solche Einflussgrößen schlossen den mütterlichen BMI bereits vor der Schwangerschaft, das kindliche Ernährungsverhalten, das Fernsehen und die sportliche Aktivität des Kindes mit ein. Der SBP und DBP waren jedoch nicht mit dem Rauchen in der Schwangerschaft direkt assoziiert. Trotzdem könnte ein indirekter Zusammenhang zwischen dem BP und dem Rauchen in der Schwangerschaft bestehen, da der BP sich bezüglich der Wirkungsgröße und -richtung ähnlich verhielt, wie der BMI. Denn Rauchen in der

Schwangerschaft führt zu einem erhöhten BMI oder zur Fettleibigkeit beim jungen Erwachsenen und dies könnte wiederum indirekt den BP und die PR beeinflussen (43).

Eine weitere Studie stellte zudem fest, dass Mütter, die während der Schwangerschaft geraucht hatten, generell einen niedrigeren BMI aufwiesen und häufiger Multiparae waren, als Nichtraucherinnen (44). Weiters hatten die Nachkommen dieser Raucherinnen ein niedrigeres Geburtsgewicht, wurden weniger häufig gestillt und wiesen schlechtere kognitive Fähigkeiten in der frühen Kindheit auf. Im Erwachsenenalter war der Nachwuchs der rauchenden Mütter körperlich weniger aktiv, sie aßen weniger Gemüse oder Obst, rauchten selbst mehr, konsumierten auch mehr Alkohol, waren beruflich weniger qualifiziert und übten vor allem handwerkliche Tätigkeiten aus. Folglich hatten diese Nachkommen im späteren Alter (circa 45 Jahre) einen höheren BMI (+0.8kg/m²), Taillenumfang (+1,8cm), Blutdruck, HbA1c, höhere Triglyceride und eine höhere Prävalenz für das metabolische Syndrom, im Vergleich zum Nachwuchs von nichtrauchenden Müttern.

BMI und Taillenumfang der Nachkommen nahmen mit der Anzahl der gerauchten Zigaretten der Mutter während der Schwangerschaft zu. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist hoch, da bereits ein Anstieg des BMIs um 5 kg/m² zu einer circa 40%igen Erhöhung der vaskulär bedingten Mortalität führt. Laut dieser Studie scheint es so, dass das erhöhte Risiko für die Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen eher auf postnatale Umwelteinflüsse zurückzuführen ist. Der erhöhte BMI und die Fettleibigkeit werden jedoch in direkter Verbindung mit den *in utero* Mechanismen durch mütterlichen Tabakkonsum während der Schwangerschaft gebracht (44).

Wichtig wäre demnach, dass die Gesundheitspolitik nicht nur auf die Förderung des Essverhaltens und der sportlichen Betätigung der Kinder zielt, sondern bereits früher ansetzt und die Verhaltensweisen der Mütter bezüglich des Rauchens durch Interventionen verbessert (45). Dadurch würde letztlich die Inzidenz der Fettleibigkeit des Nachwuchses (45), sowie die daraus resultierenden kardiovaskulären Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, erheblich reduziert werden (43).

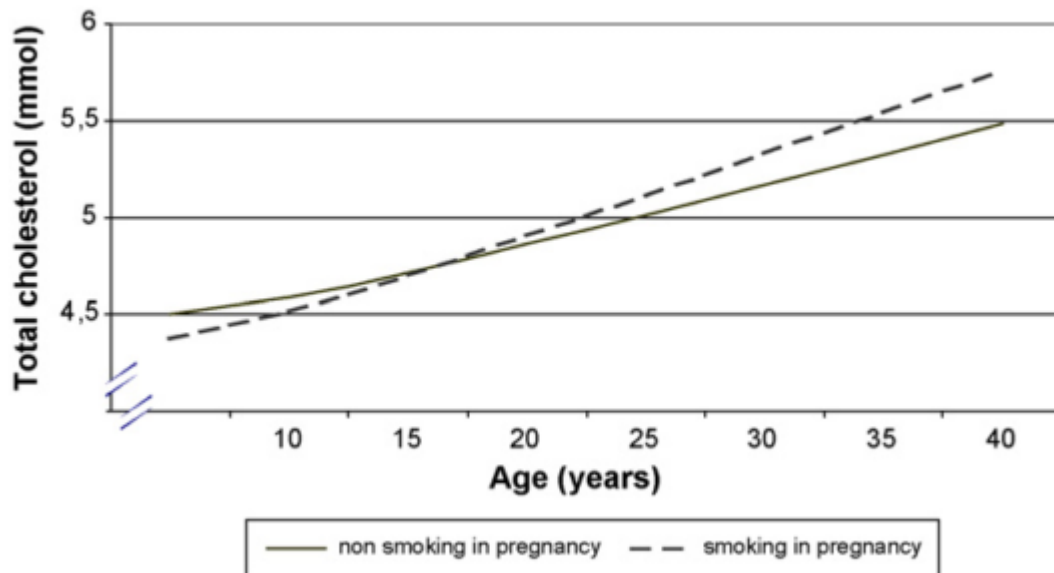
3.2.7.3 Cholesterinspiegel

Rauchen in der Schwangerschaft erhöht das Risiko für Fettleibigkeit bei den Nachkommen. Weiters wird eine Verbindung zwischen dem durch das mütterliche Rauchverhalten in der Schwangerschaft hervorgerufenen, niedrigen Geburtsgewicht und einem erhöhten Cholesterinspiegel in Kindes- und Erwachsenenalter vermutet.

In einer langen, prospektiven Studie wurden deshalb Gesamt-, High-Density-Lipoprotein- (HDL-) und Low-Density-Lipoprotein- (LDL-) Cholesterinspiegel des Nachwuchses rauchender Schwangerer gemessen, um einen Zusammenhang mit dem Rauchverhalten der Mütter festzustellen. Die obig erwähnten Parameter wurden bei 350 StudienteilnehmerInnen im Zeitraum von 1975 bis 1993 und im Jahr 2002 gemessen. Die ProbandInnen waren am Beginn der Studie zwischen 5 und 19 Jahren alt und das Rauchverhalten ihrer Mütter wurde auch miteinbezogen.

Die Autoren kamen zum Ergebnis, dass das Rauchen in der Schwangerschaft mit der jährlichen Erhöhung des Gesamtcholesterinspiegels des Nachwuchses von Kindheit an bis ins Erwachsenenalter verbunden ist. Das Lipoproteinprofil der Nachkommen wurde dadurch erheblich negativ beeinflusst. Der Gesamtcholesterinspiegel im Blut der ProbandInnen von rauchenden Schwangeren war in der Kindheit geringer und im späteren Erwachsenenalter höher, als jener nichtrauchender Mütter. Es kam demnach zu einem jährlichen Anstieg von 0,12 mmol/l pro 10 Jahre an Gesamtcholesterin (Abb. 3). Ein Zusammenhang mit den negativen HDL- und LDL-Werten wurde jedoch nicht bewiesen. Um die Störvariablen möglichst gering zu halten, wurden Faktoren wie der BMI, die Rauchgewohnheiten, der Alkoholkonsum und das Bildungsniveau des Nachwuchses miteinbezogen. Diese Einflussgrößen werden mit einem ungünstigen Lebensstil und schlechten Ernährungsgewohnheiten in Verbindung gebracht und könnten das Studienergebnis verfälschen. Außer dem BMI konnte keine weitere Variable das Ergebnis modifizieren. Jedoch steht das Rauchen in der Schwangerschaft meist auch mit einem erhöhten BMI im Erwachsenenalter in Verbindung. Dadurch könnte der beobachtete Effekt auch als kumulativer und synergistischer Effekt angesehen werden. Denn übergewichtige Kinder sind besonders gefährdet, im späteren Leben einen erhöhten Cholesterinspiegel zu entwickeln. Diese negative Erhöhung steigert wiederum das Risiko der Entstehung

von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Eine Senkung des Gesamtcholesterinspiegels von 6,5 auf 6,0 mmol/l würde jedoch dieses Risiko wieder um 30% erniedrigen (46).



Reprinted from Atherosclerosis, vol.196, Vincent W.V. Jaddoe, Maria A.J. de Ridder, Annette P.M. van den Elzen, Albert Hofman, Cuno S.P.M. Uiterwaal, Jacqueline C.M. Witteman, Maternal smoking in pregnancy is associated with cholesterol development in the offspring: A 27-years follow-up study, 7 pages, 2017, with permission from Elsevier

Abb. 3: Rauchen während der Schwangerschaft und das Verhalten des Gesamtcholesterinspiegels im Blut der Nachkommen (46)

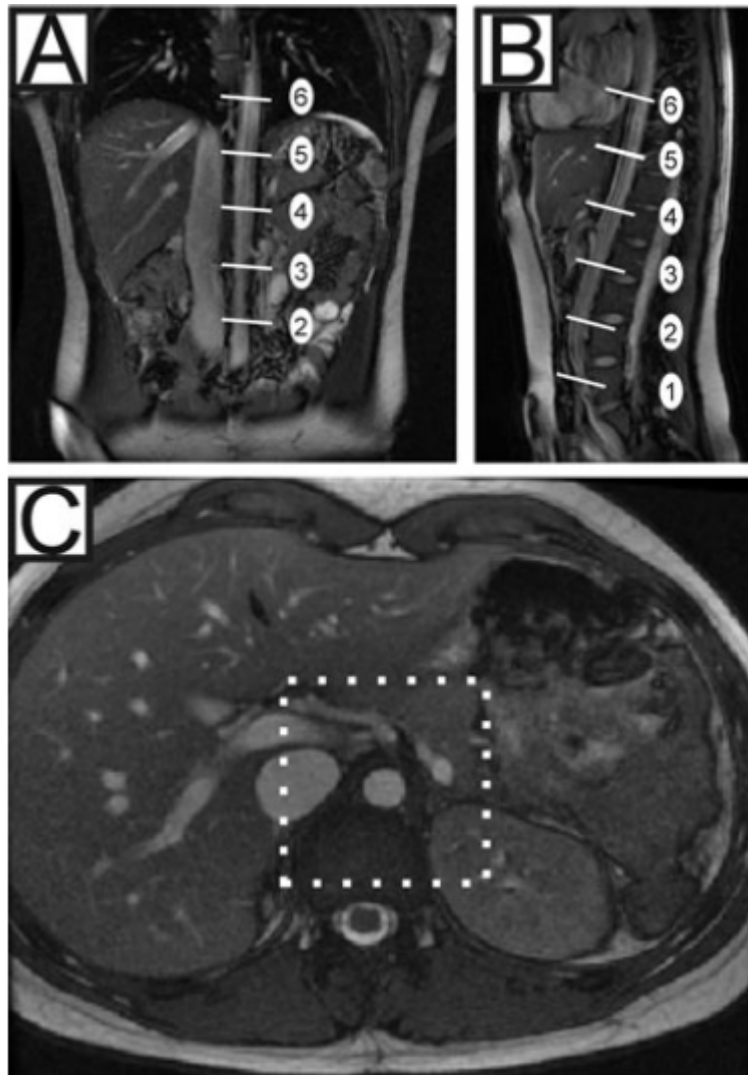
3.2.7.4 Gefäße

Für eine effektive Funktion des Herz-Kreislaufsystems sind die Größe und die Struktur der Aorta von besonderer Bedeutung. Das Schlagvolumen wird während dem kardialen Auswurf von der Aorta kurzfristig übernommen. Es ändert sich dabei auch die Druckübertragung auf die nachgeschalteten Gefäße. Für diese Mechanismen spielen vor allem die Elastizität und die Größe der Aorta eine große Rolle.

Deshalb wurde in einer Studie untersucht, ob sich häufige Risikofaktoren, wie das Rauchen in der Schwangerschaft und die Frühgeburt, negativ auf die Aorta auswirken und dadurch vaskuläre Erkrankungen fördern können. An der

Untersuchung nahmen 86 ProbandInnen im Alter von 15 Jahren teil. 45 davon waren Frühgeburten, die im Durchschnitt in der 28. SSW geboren wurden und ein Geburtsgewicht unter 1500 g aufwiesen. Die aus 41 Personen bestehende Kontrollgruppe war termingerecht geboren worden. Mittels Magnetresonanztomographie (MRT) wurde die enddiastolische Querschnittsfläche der Aorta untersucht. Dabei wurde die absteigende Aorta in 6 Teile im MRT aufgeteilt, von denen der thorakale, obere, mittlere und untere Abschnitt als Vergleichsgrößen ausgewählt wurden. Alle drei Körperachsen wurden dabei verwendet (Abb. 4). Zusätzlich wurden die Herzfrequenz und der brachiale Blutdruck der ProbandInnen gemessen. Weiters wurden die ProbandInnen befragt, ob sie rauchen oder Medikamente aktuell einnahmen. Die Mütter wurden über ihr Rauchverhalten während der Schwangerschaft befragt.

Man kam zum Ergebnis, dass die Frühgeborenen einen engeren enddiastolischen Aortenbereich aufwiesen. Weiters wurde ein definitiver Zusammenhang zwischen der Frühgeburt, Rauchen in der Schwangerschaft und der daraus folgenden Aortenverengung bestätigt. Der Grad der Frühreife schien jedoch auch erhebliche Auswirkungen auf die Verengung der Aorta zu haben. Trotzdem kann bis jetzt nur spekuliert werden, dass zu frühe Veränderungen im Aortenblutfluss durch die vortermينية Geburt während einer Periode der somatischen Entwicklung zu solchen negativen Entwicklungen in der Aorta führen könnten. Jedoch wird in der Studie wiederum bestätigt, dass das Rauchen in der Schwangerschaft definitiv zu Veränderungen im fetalen Aortenkreislauf führt. Es kann dadurch zur Fehlentwicklung der Elastinstruktur und -funktion kommen, die wiederum irreversible Wachstums- und Entwicklungsstörungen im fetalen Gefäßkreislauf hervorruft. Bei einer schmaleren und folglich stärker pulsierenden Aorta kommt es leichter zu einem Zerreißen von Elastinfasern, die durch Kollagen ersetzt werden und zu einer Versteifung der Aorta führen. Dadurch könnte es zu einer Beschleunigung der Alterung der Aorta kommen. Diese negativen Effekte in der Gefäßzusammensetzung und -funktion können also lebenslange Konsequenzen im Herzkreislaufsystem mit sich ziehen. Es müssen jedoch nicht nur die Alterungsprozesse der Gefäße, sondern auch deren negative Auswirkung auf ihre Endorgane, wie Herz, Gehirn und Niere, noch genauer untersucht werden (47).



Reprinted from Acta Paediatrica, vol.97(8), Anna-Karin E.B., Johan Bengtsson, Nagy Z., De Keyzer H. Norman M., Preterm birth and maternal smoking in pregnancy are strong risk factors for aortic narrowing, 2017, with permission from John Wiley and Sons.

Abb. 4: Unterteilung der absteigenden Aorta im MRT (1: Segment direkt unterhalb der iliacaalen Bifurkation; 2: unteres Segment; 3: mittleres Segment; 4: oberes Segment; 5 und 6: thorakales Segment) (47)

In einer weiteren Studie (48) wurde die Intima-Media-Dicke der Halsschlagader (Arteria carotis) von ProbandInnen im Alter von 30 Jahren mittels Ultraschall gemessen. Die Geburtskohortenstudie, bestehend aus 732 jungen Erwachsenen, untersuchte im Gegensatz zur vorigen Studie nicht nur das Rauchverhalten des Nachwuchses und der Mutter in der Schwangerschaft, sondern auch das des Vaters während der Schwangerschaft. Von der Studienkohorte rauchten 92% der Mütter während der Schwangerschaft. Nur ein geringer Anteil hörte nach der

Schwangerschaft mit dem Rauchen auf, sodass auch das Passivrauchen postpartal miteinbezogen werden konnte.

Ultraschalluntersuchungen zeigten, dass die Intima-Media-Dicke der Karotisarterie bei jungen, erwachsenen Nachkommen von rauchenden Müttern um 13,4 μm dicker war, als bei jenen von nichtrauchenden Müttern. Auch Störfaktoren wie das Geschlecht, der BMI, der Blutdruck oder das LDL-Cholesterin veränderten das Resultat nicht. Jedoch schien die Dosis der von der Mutter während der Schwangerschaft gerauchten Zigaretten eine Rolle zu spielen. Wenn diese überdurchschnittlich viele Zigaretten in der Schwangerschaft geraucht hatte, war die Intima-Media-Dicke beim Nachwuchs breiter als bei den Nachkommen rauchender Mütter, die im Durchschnitt weniger Zigaretten geraucht hatte. Weiters konnte festgestellt werden, dass es eventuell eine Wechselwirkung zwischen dem mütterlichen Rauchverhalten während der Schwangerschaft und dem aktuellen Tabakkonsum des Nachwuchses geben könnte. Denn wenn das Herzkreislaufsystem *in utero* dem Tabakrauch ausgesetzt wurde, waren die Gefäße der Nachkommen im späteren Leben wiederum viel anfälliger, durch den aktiven Tabakkonsum geschädigt zu werden. Es wurde zudem aufgezeigt, dass das väterliche Rauchen während der Schwangerschaft auch Auswirkungen auf die Dicke der Intima-Media hat. Jedoch war dieser Einfluss nicht so stark, wie der der rauchenden Mutter. Auch die oben erwähnte Dosis-Wirkungsbeziehung während der Schwangerschaft war bei der Mutter durch den direkten *in utero* Effekt auf das Kind höher, als die des Vaters (48).

3.2.7.5 Bluthochdruck

Wie bereits erwähnt, dürfte es einen Zusammenhang zwischen dem Rauchen in der Schwangerschaft, einem niedrigeren Geburtsgewicht und dem daraus resultierenden, erhöhten Risiko der Entwicklung von Übergewicht im späteren Leben geben. Das Übergewicht im Erwachsenenalter stellt jedoch auch generell einen Risikofaktor für die Bluthochdruckentwicklung dar. Deshalb könnte es eine indirekte Assoziation zwischen dem elterlichen Rauchen während der Schwangerschaft und der Entstehung von Bluthochdruck geben.

In einer großen Studie wurde diesbezüglich untersucht, ob dieser Zusammenhang tatsächlich besteht und ob das Geburtsgewicht oder das Übergewicht im späteren Leben diese Assoziation erklären könnte (49).

Von den 33.086 ausschließlich weiblichen Teilnehmerinnen rauchten 8.575 (25,9%) Mütter und 18.874 (57%) Väter während der Schwangerschaft. Bei 7.825 Probandinnen wurde im Laufe des Follow-ups Bluthochdruck diagnostiziert. Wenn man nun das mütterliche und das väterliche Rauchverhalten miteinberechnet und diese während der Schwangerschaft täglich 15 Zigaretten konsumiert hatten, stieg das Risiko für den Nachwuchs, im späteren Leben an Bluthochdruck zu erkranken, erheblich. Das Geburtsgewicht konnte dieses Ergebnis nicht beeinflussen, jedoch kam es durch Einbezug des töchterlichen BMIs im Erwachsenenalter zu einer Abschwächung des Resultats. Obwohl dadurch der direkte intrauterine Zusammenhang ausgeschlossen werden konnte, wurde auf eine mögliche indirekte Assoziation verwiesen. Denn durch die in der Schwangerschaft rauchassoziierte Programmierung für das spätere Körpergewicht des Nachwuchses könnte die Entwicklung von Bluthochdruck im Erwachsenenalter zusätzlich beeinflusst werden. Jedoch könnte das elterliche Rauchen während der Schwangerschaft nur ein Zeichen des generell schlechteren Gesundheitsbewusstseins in rauchenden Familien sein, da auch der ungesunde Lebensstil die Entwicklung von Übergewicht und Fettleibigkeit fördert und dadurch der Verursacher der Hypertonieentstehung sein könnte.

In dieser Studie wurde ein intrauteriner Effekt durch das Rauchen in der Schwangerschaft ausgeschlossen, da die Ergebnisse durch den BMI abgeschwächt wurden. Jedoch scheint das elterliche Rauchen prä- und postnatal einen indirekten Risikofaktor in der Entwicklung von Bluthochdruck darzustellen (49).

In einer weiteren Studie fand man heraus, dass das mütterliche Rauchen während der Schwangerschaft den Blutdruck bis ins 7. Lebensjahr beeinflussen konnte (50). Werden jedoch Einflussgrößen wie das Stillen, der mütterliche Bildungsstandard und die soziale Schicht miteinbezogen, schwächen diese das Ergebnis ab. Es wird aber darauf hingewiesen, dass Studien, die sich vor allem mit den Auswirkungen auf die frühe Lebensperiode auseinandersetzen, herausfanden, dass es einen Zusammenhang zwischen dem mütterlichen

Rauchen in der Schwangerschaft und dem neonatalen Bluthochdruck gab, der bis ins 12. Lebensmonat anhielt. Nach 24 Monaten war diese Verbindung aber nicht mehr ersichtlich. Es scheint also möglich zu sein, dass es eine direkte Assoziation gibt, die jedoch nicht über das 2. Lebensjahr hinausreicht. Trotzdem wird betont, dass die meisten Eltern, die bereits während der Schwangerschaft geraucht hatten, auch postpartal ihr Rauchverhalten nicht änderten und dass dadurch die kindliche Exposition gegenüber dem Zigarettenrauch nicht vernachlässigt werden darf. Denn auch das passive Rauchen könnte zu einer Erhöhung des Blutdrucks im späteren Leben des Nachwuchses führen.

Weiters wurde durch Einbezug des Stillverhaltens nach der Schwangerschaft der Zusammenhang zwischen dem Rauchen in der Schwangerschaft und dem Blutdruck des Kindes am meisten abgeschwächt. Dieses sollte in zukünftigen Studien deshalb unbedingt noch genauer untersucht werden, da es einen möglichen Kofaktor darstellen könnte (50).

3.2.8 Diabetes

Es wird schon länger diskutiert, ob Rauchen in der Schwangerschaft eventuell ein Auslöser für die spätere Entwicklung von Diabetes beim Nachwuchs sein könnte. Der autoimmunologisch bedingte Diabetes mellitus Typ 1 (DM 1) scheint stärker durch das väterliche Rauchverhalten beeinflusst zu werden, die Entstehung des Diabetes mellitus Typ 2 (DM 2) dürfte jedoch eher durch den Tabakkonsum der Mutter gefördert werden (51).

In einer Studie wurde deshalb speziell die Assoziation zwischen dem väterlichen Rauchen während der Schwangerschaft, dem Alter des Vaters zum Zeitpunkt der Zeugung und die Entstehung von DM 1, überprüft. Man orientierte sich dabei an zwei Geburtskohortenstudien und analysierte die vorgegebenen Daten. Es stellte sich jedoch heraus, dass es durch das väterliche Rauchverhalten während der Schwangerschaft sogar zu einer verminderten Prävalenz der Entstehung von DM 1 beim Nachwuchs kam. Dieses Ergebnis konnte auch nicht durch andere Einflussgrößen wie das mütterliche Rauchen vor, während und nach der Schwangerschaft, die Anzahl der Geschwister, die soziale Schicht der Eltern oder das mütterliche und väterliche Alter, erklärt werden. Weiters verneinte die Studie auch einen Zusammenhang zwischen dem höheren Alter des Vaters und der

DM 1 Entstehung, obwohl vorige Untersuchungen dieses als eine Ursache fokussiert hatten. Jedoch konnte ein möglicher, wichtiger Störfaktor, nämlich die Ernährungsweise beim Nachwuchs, nicht ausgeschlossen werden.

Das Rauchen erhöht aber generell die Mutationsrate und führt auch zu einem höheren Risiko eines frühen Aborts, wenn der Vater starker Raucher war. Durch den väterlichen Tabakkonsum wird die Spermienproduktion eingeschränkt und die Spermienqualität verschlechtert. Dadurch könnte es auch gehäuft zu Keimbahnmutationen kommen, die wiederum das Risiko für DM 1 beim Nachwuchs beeinflussen könnten.

Da das Ergebnis jedoch negativ war und sogar zu einer leicht verminderten Prävalenz bei der DM 1 Entstehung geführt hatte, versuchte man, dieses Resultat durch immunologische Prozesse zu erklären. Denn es wurde erwähnt, dass in einer Untersuchung das Risiko für atopisch, immunologisch bedingte Erkrankungen durch das väterliche Rauchen erhöht wurde. Doch genau diese atopischen Erkrankungen scheinen gegenüber der DM 1 Entwicklung aufgrund von immunologischen Prozessen protektiv zu wirken. Und genau durch diese Mechanismen könnte das väterliche Rauchen das DM 1 Risiko beim Nachwuchs „positiv“ beeinflussen (51).

In einer Geburtskohortenstudie wurde untersucht, ob mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft das Risiko, Diabetes zu entwickeln, erhöht.

Die ursächlichen Mechanismen könnten fetale Mangelernährung und nikotinbedingte Toxizität darstellen, die zu einer metabolischen Dysregulation im Nachwuchs führen, was wiederum die DM 2 Entstehung erhöht (52).

3.2.9 Krebs

Die Inzidenzrate der Krebsentstehung bei Kindern ist vor dem 5. Lebensjahr am höchsten und scheint ihren Ursprung in den frühen ersten Lebensjahren oder sogar pränatal zu haben. Deshalb fokussierten bereits mehrere Studien einen Zusammenhang zwischen der kindlichen Krebsentstehung und der schädlichen, pränatalen Rauchexposition während der Schwangerschaft. Diese Beziehung scheint aber bis dato weiterhin unklar zu sein. Einige Studien fanden keine Verbindung zwischen der oben erwähnten Assoziation (53–55). Manche

Untersuchungen entdeckten jedoch erhöhte oder verringerte Risiken gegenüber einiger Krebsarten bei den Nachkommen, wenn die Mutter während der Schwangerschaft geraucht hatte (55–62). Es wurden Assoziationen zu Leukämie, ZNS Tumoren, Leber-, Hoden-, Nieren-, Augenkrebs und endokrinen Tumoren überprüft. Dennoch konnte kein aussagekräftiges Ergebnis bekundet werden.

In einer Studie aus dem Jahr 2016 wurde auch kein direkter Zusammenhang zwischen dem Rauchen in der Schwangerschaft und der kindlichen Krebsentstehung gefunden. Jedoch kam es bei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft mit dem Rauchen aufgehört hatten, gehäuft zu einem erhöhten Risiko der Entstehung von Augenkrebs. Dieses Ergebnis ist laut Studie aber noch hinterfragenswert, da es sich bei den rauchentwöhnten Müttern um eine heterogene Gruppe handelt. Denn allein der Zeitpunkt des endgültigen Rauchstopps während der Schwangerschaft variiert stark, und der Erfolg sowie die subjektive Berichterstattung der Mütter ist unpräzise. Deshalb sind weitere Studien, die sich vor allem auf Biomarker, wie Cotinin, stützen, nötig, um die mütterliche Berichterstattung bezüglich ihres Rauchverhaltens valider zu machen und um eventuell doch einen signifikanten Zusammenhang zwischen den krebserregenden Rauchbestandteilen des Tabaks und der Krebsentstehung beim Nachwuchs zu finden (63).

3.3 Psychische Auswirkungen

3.3.1 Psychische Gesundheit & kognitive Leistungsfähigkeit

Es ist bekannt, dass kognitive Defizite sowohl die Gesundheit, als auch die soziale Entwicklung eines Individuums verschlechtern können. Das Rauchen in der Schwangerschaft ist womöglich einer der Verursacher dieser Leistungsmängel und könnte daher nicht nur zu körperlichen Problemen beim Nachwuchs führen, sondern auch die psychische Verfassung und das Verhalten dieser bis ins hohe Alter beeinflussen (64).

Es wurde in einigen Tierversuchen gezeigt, dass Nikotin (65) und sein Metabolit Cotinin (66) die fetale Gehirnentwicklung beeinträchtigen. Diesen Effekt konnte man sogar in sehr niedriger Konzentration nachweisen. Im Gegensatz dazu konnte die fetale Wachstumsverzögerung jedoch erst in höheren Dosen mit dem Rauchen während der Schwangerschaft in Verbindung gebracht werden. Aufgrund der pränatalen Nikotinexposition kam es zu Veränderungen in der Proliferation und Differenzierung von Hirnzellen, die wiederum das Überleben der neuronalen Zellen und die Entwicklung der Neurotransmittersysteme beeinflussten. Diese Transmittersysteme beinhalteten das cholinerge, dopaminerge und serotonerge System. Bei Menschen wurde aber bis jetzt nur eine größtenteils indirekte Beeinflussung auf die Gehirnentwicklung durch die Nikotinexposition in der Schwangerschaft gefunden. Durch Hinzugabe mancher Umwelt- und genetischer Faktoren konnte dieser Zusammenhang jedoch manchmal so sehr beeinflusst werden, dass das Resultat mancher Studien verändert wurde und dadurch das Ergebnis sich als nicht signifikant herausstellte (65).

Durch die pränatale Tabakexposition könnte es, wie bereits erwähnt, zu solchen kognitiven Beeinträchtigungen beim Nachwuchs kommen, die die Aufmerksamkeit, die sprachliche Fertigkeit und die auditive Verarbeitung gefährden könnten (66).

Weiters wird auch über den Zusammenhang zwischen dem niedrigen Geburtsgewicht von Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft geraucht hatten, und der verminderten kognitiven Leistungsfähigkeit dieser, diskutiert. Es soll demnach Hinweise darauf geben, dass das durch die pränatale

Nikotinexposition niedrige Geburtsgewicht eng mit den IQ-Defiziten des Nachwuchses zusammenhängt (67).

Es konnte auch eine Verbindung zwischen einem niedrigen Geburtsgewicht (< 2.500 g) und dem Risiko, schlechtere Intelligenztests im Schulalter zu erzielen, dokumentiert werden (68). Jedoch kann das Rauchen während der Schwangerschaft nur einer von vielen Faktoren sein, die zu einem niedrigen Geburtsgewicht und folgend kognitiven Defiziten führen. Deshalb ist die scheinbar indirekte Assoziation zwischen der IQ-Geburtsgewicht-Beziehung und dem Rauchen in der Schwangerschaft noch zu hinterfragen (67).

Es wurde auch in mehreren Studien über einen Zusammenhang zwischen dem mütterlichen Rauchen in der Schwangerschaft und einer verminderten Lern-, Gedächtnis und Sprachentwicklung der Kinder, und dem daraus resultierenden Einfluss auf die spätere akademische Leistung diskutiert (67).

Die kognitive Leistungsfähigkeit des Nachwuchses könnte jedoch durch mehrere kompetitive Faktoren beeinflusst werden. Nicht nur das Rauchen während der Schwangerschaft, sondern auch die sozioökonomische Stellung, das generelle Rauchverhalten der Mutter, ihre Intelligenz und das postnatale Kopfwachstum, könnten als Einflussgrößen ihren Beitrag zur kognitiven Entwicklung der Nachkommen leisten (68).

Weiters könnte die Anzahl der Zigaretten auch einen Einfluss auf die allgemeine kognitive Funktion beim Nachwuchs haben. Demnach kam es bei Kindern, deren Mütter 10 oder mehr Zigaretten am Tag geraucht hatten, zu einer verminderten kognitiven Leistungsfähigkeit. Jedoch reichte während der Schwangerschaft auch eine niedrigere Anzahl an Zigaretten aus, um eine verminderte Kognition und Defizite in Lern- und Gedächtnisaufgaben im Kindheitsalter zu erzielen (69). Solch eine Dosis-Wirkungs-Beziehung wurde bereits von einer älteren Studie beschrieben (70). Es wurde auch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von antisozialen Verhaltensweisen postuliert, das durch das Rauchverhalten der Mutter in der Schwangerschaft ausgelöst wurde, und das bei Buben stärker ausgeprägt war als bei den Mädchen (70).

Diese geschlechterspezifischen Unterschiede wurden auch in einer neueren Publikation erwähnt. Die Selbstregulierungsprobleme schienen beim männlichen Nachwuchs stärker ausgeprägt zu sein, als beim weiblichen (64).

Generell wurde auch eine schnellere Frustrationsbereitschaft beim Nachwuchs rauchender Mütter festgestellt, wenn kognitiven Aufgaben diffiziler waren.

Rauchen in der Schwangerschaft kann auch als Auslöser von Hyperaktivitätsstörungen beim Kind nicht ausgeschlossen werden (64). Dieser Zusammenhang wird jedoch noch in einem eigenen Kapitel besprochen.

Weiters ist auch zu vermerken, dass es einen Unterschied zwischen dem IQ und dem Lernen gibt. Der IQ kann nämlich durch Faktoren, wie der mütterlichen Erziehung, dem mütterlichen IQ, oder der sozialen und familiären Umstände, beeinflusst werden. Das Lernverhalten kann hingegen eher durch subjektive Einflussgrößen, wie der Persönlichkeit und der Informationsverarbeitung des Individuums, erhebliche Unterschiede aufweisen und wird weniger durch oben erwähnte objektive, umgebungsbezogene Faktoren gelenkt (69).

Alles in allem ist noch immer nicht klar, ob es einen direkten oder indirekten Zusammenhang zwischen der kindlichen Intelligenz- bzw. der kognitiven Leistungsentwicklung und dem Rauchen während der Schwangerschaft gibt (68).

Um aber den bisherigen Wissensstand ein wenig zu veranschaulichen, werden nachfolgend drei Studien beschrieben und deren Ergebnisse erörtert.

In einer dieser Studien wurde ein Zusammenhang zwischen dem mütterlichen Rauchen während der Schwangerschaft und den schulischen Leistungsschwierigkeiten beim Nachwuchs im Alter von 14 Jahren überprüft (69). Es wurden Tests, die das englische, naturwissenschaftliche und mathematische Verständnis beinhalteten, bei den ProbandInnen überprüft. Außerdem wurde die Mutter zu ihrem Rauchverhalten während der Schwangerschaft und zu ihrem aktuellen Nikotinkonsum befragt. Die Analysen ergaben, dass es bei allen untersuchten Frauen zu einer verminderten schulischen Leistung kam, wenn die Mütter während der Schwangerschaft geraucht hatten. Bei den Nachkommen nichtrauchender Mütter oder von Müttern, die zwar rauchten, dies aber während der Schwangerschaft unterlassen hatten, fand man diesen Zusammenhang nicht. Kinder, die auch nach der Schwangerschaft dem aktiven mütterlichen Rauch ausgesetzt wurden, zeigten sogar größtenteils eine unterdurchschnittliche Leistung in den oben erwähnten Fächern. Die Assoziation blieb auch dann statistisch signifikant, wenn Störfaktoren, wie die familiäre Kommunikation,

gewisse Verhaltensauffälligkeiten und das Geburtsgewicht, miteinberechnet wurden. Obwohl das Ergebnis eine direkte *in utero* Wirkung durch das mütterliche Rauchverhalten während der Schwangerschaft auf die Leistungsfähigkeiten des Nachwuchses beweist, können weitere Störgrößen, die nicht in die Studie miteinbezogen wurden, nicht ausgeschlossen werden (69).

In einer weiteren Studie wurde eine Verbindung zwischen dem Geburtsgewicht, dem Rauchen während der Schwangerschaft und dem IQ des Nachwuchses gefunden (68). Auch wenn sozioökonomische Faktoren, wie ein unterschiedlicher kultureller Hintergrund, miteinberechnet wurden, bestand der Zusammenhang weiterhin. Es wird sogar vermutet, dass ein Anstieg des Geburtsgewichts um 1000 g die Intelligenz des Nachwuchses um 6,7 Monate erhöht (68). In zwei früheren Studien erreichte die schwerste (>4500g) Neugeborenenengruppe im IQ-Punktesystem sogar etwa 10 Punkte mehr, als die leichteste (<2500g) Gruppe (71,72). Die Studie untersuchte auch die geographischen Unterschiede in Bezug auf ländlichen und städtischen Bereich. Kinder aus Schulen einer Universitätsstadt erzielten höhere IQ-Scores und das unabhängig von der Ausbildung der Mutter. Jedoch ist dieses Ergebnis aufgrund der geringen Anzahl an TeilnehmerInnen (n=45) weniger repräsentativ und sollte mit einer größeren Kohorte wiederholt werden. Es wurde auch überlegt, ob durch Falschangaben seitens der Mutter bezüglich ihres Rauchverhaltens der besagte Zusammenhang zwischen dem pränatalen, mütterlichen Rauchen und dem IQ der Nachkommen, sogar noch signifikant höher sein könnte (68).

Die letzte der drei Studien überprüfte vor allem die geschlechterspezifischen Unterschiede in Bezug auf das mütterliche Rauchverhalten während der Schwangerschaft, und der Leistungsfähigkeit beim Nachwuchs. Man fand heraus, dass das Rauchen in der Schwangerschaft nicht mit dem schlechteren Leistungspotential bei den weiblichen Nachkommen in Verbindung gebracht werden konnte. Jedoch wurde beim männlichen, erwachsenen Nachwuchs von rauchenden Schwangeren eine schlechtere Leistung in Vokabular und nicht verbalem, logischen Denken verzeichnet. Dies könnte jedoch auf die jugendliche Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität zurückzuführen sein, die beim männlichen Geschlecht häufiger ausgeprägt ist. Denn der kognitive Test dauerte anstatt der

erwarteten 45 Minuten um einiges länger (etwa 75 Minuten). Die oben angeführte Assoziation auf Seiten des männlichen Geschlechts könnte aber auch aufgrund neuronaler Entwicklungsprozesse zustande kommen, die jedoch noch genauer erforscht werden müssen. Ein solcher Mechanismus könnte in der Regulierung von Emotionen und im Belohnungsareal des Nervensystems liegen, der bei Männern schwächer ausgeprägt zu sein scheint, als bei Frauen. So ist zum Beispiel beim männlichen Nachwuchs rauchender Schwangerer die Größe des Corpus callosum und mehrerer Regionen des Cortex geringer, als bei Mädchen. Es könnte auch die Möglichkeit bestehen, dass weibliche Föten gegenüber der mütterlichen Rauchexposition während der Schwangerschaft flexibler sind und sich besser anpassen können, als männliche Föten. Jedoch sind diese Aussagen nur Vermutungen und müssen in weiteren Studien untersucht werden (64).

3.3.2 Verhaltensweisen

Seit einigen Jahren glaubt man, dass das Rauchen in der Schwangerschaft auch zu Verhaltensstörungen beim Nachwuchs führen kann (73).

Kinder, die *in utero* dem Rauch ausgesetzt wurden, wiesen häufiger externalisierende Symptome, wie zum Beispiel regelbrechendes oder aggressives Verhalten, auf. Vor allem zwischen früher Kindheit und frühem Erwachsenenalter schienen diese auch häufiger kriminell aufzufallen (74).

In einer Studie wollte man deshalb die Auswirkungen des mütterlichen Rauchens während der Schwangerschaft auf das Verhalten des Kindes überprüfen. Weiters wurde kontrolliert, ob der Vater durch sein Rauchverhalten auch eine Wirkung auf das kindliche Verhalten hat und ob es eventuell andere Variablen gäbe, die das Ergebnis beeinflussen könnten. Hierbei wurden sowohl die Mütter, als auch die Väter, zu ihrem Rauchverhalten während bestimmter Zeitpunkte in der Schwangerschaft befragt. Weiters wurde bei 4680 Kinder von den befragten Eltern im Alter von 18 Monaten überprüft, ob gewisse Verhaltensauffälligkeiten zu datieren waren.

Man fand heraus, dass Kinder, deren Mütter während der Schwangerschaft weitergeraucht hatten, öfters Verhaltensprobleme aufwiesen, als jene nichtrauchender Mütter. Jedoch wurde dieser Zusammenhang durch

Einflussgrößen, wie der nationale Ursprung, der elterliche sozioökonomische Status und etwaige psychiatrische Symptome bei den Eltern, miterklärt. Auch dürften Unterschiede in der Dosis-Wirkungs-Beziehung des mütterlichen Rauchens durch die oben erwähnten Größen beeinflusst werden. Wie der aktive mütterliche Tabakkonsum scheint das Rauchverhalten des Vaters auch ähnlichen Einfluss auf die Verhaltensstörungen beim Nachwuchs zu haben. Dadurch ist es jedoch sehr fraglich, ob es wirklich einen direkten, kausalen Zusammenhang zwischen dem mütterlichen Rauchen während der Schwangerschaft und den Verhaltensstörungen beim Kind gibt. Denn wenn der während der Schwangerschaft rauchende Vater nun ähnliche Ergebnisse erzielt, wie auf Seiten der Mutter, wird ein direkter *in utero* Effekt eher als unwahrscheinlich vermutet. Der dahintersteckende Mechanismus könnte demnach durch andere indirekte Faktoren, wie das Rauchen des Vaters oder familiäre Einflüsse, zustande kommen. Die Studie schloss jedoch eine Erklärung durch die passiven Rauchauswirkungen beim Nachwuchs durch den rauchenden Vater aus und fokussierte sich mehr auf das väterliche Verhalten im engen familiären Bereich. So berücksichtigten Väter, die während der Schwangerschaft außerhalb des Hauses geraucht hatten, die Gesundheit ihrer Partnerinnen mehr und könnten damit instinktiv auch ein günstigeres Umfeld für ihr Ungeborenes schaffen, als Väter, die im Haus geraucht hatten. Außerdem gab es auch Unterschiede in sozioökonomischer und psychopathologischer Hinsicht bei den zwei erwähnten Vätergruppen. Somit wird durch Faktoren, wie die häusliche Umgebung, bereits ein Fundament für die Auswirkung der kindlichen Rauchexposition *in utero* auf die Verhaltensstörungen beim Nachwuchs gesetzt und solche Einflussgrößen dürfen deshalb nicht vernachlässigt werden. Jedoch scheint das elterliche Rauchverhalten definitiv ein wichtiger Marker für die Entwicklung von Verhaltens- und emotionalen Probleme beim Kind zu sein (75).

In einer weiteren Studie kam man zum Ergebnis, dass psychiatrische Symptome häufiger beim Nachwuchs, deren Mütter während der Schwangerschaft geraucht hatten, im Alter von 14 Jahren diagnostiziert wurden, als bei jenen nichtrauchender Mütter. Sie wiesen ein höheres aggressives Potential auf, zogen sich sozial mehr zurück, waren in ihrem Gemüt ängstlicher veranlagt und hatten häufiger depressive Begleitsymptome. Jedoch wurden in dieser Studie die

Verhaltensweisen nicht auf psychosoziale Einflussgrößen zurückgeführt, sondern man fokussierte sich eher auf eine biochemische Herleitung. Die bereits erwähnten toxischen Effekte des Nikotins auf den Fötus könnten laut Studie an der Verhaltensentwicklung maßgeblich beteiligt sein. Auch könnten veränderte genetische Prozesse, die durch das Rauchverhalten der Mutter ausgelöst wurden, solche Charaktereigenschaften auslösen. Denn Gene können in Wechselwirkung mit dem Rauchen nachweislich die Anfälligkeit für psychische Störungen erhöhen. Deshalb setzt diese Studie mehr auf die zukünftige neuronale Forschung, um ein Kausalitätsprinzip zu erhalten (74).

Folglich weiß man also, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Rauchen während der Schwangerschaft und den späteren Verhaltensstörungen beim Kind gibt, jedoch sind die genauen Mechanismen bis dato unbekannt.

3.3.3 Hyperaktivitätsstörung

Vor allem im Kleinkindalter zwischen dem 3. und 4. Lebensjahr scheinen gehäuft Hyperaktivitätsstörungen (ADHS), Unaufmerksamkeit und Impulsivität aufzutreten. Die diagnostizierten Symptome in diesem Alter können sich zu Verhaltensproblemen, wie zum Beispiel oppositionelles, aggressives oder hyperaktives Benehmen in den ersten Schuljahren, weiterentwickeln. Das kann wiederum zu niedrigen akademischen Leistungen und Persönlichkeitsstörungen im Erwachsenenalter führen. Einige Studien haben einen Zusammenhang zwischen dem Rauchen während der Schwangerschaft und der Entwicklung oben angeführter Symptome gefunden (76). Mittels Geschwisterstudien wollte man diese Assoziation in mehreren Untersuchungen überprüfen. Jedoch widersprachen sich die Studien, sodass es bis dato schwer ist, die Kausalität dieser Verbindung auch definitiv zu bestätigen (77).

Es könnten pathophysiologische Aspekte, die bereits in der Literaturrecherche beschrieben wurden, diesen Zusammenhang erklären. Da manche Bestandteile des Tabaksrauchs plazentagängig sind, wird der Fötus nachweislich um 15% mehr dem Nikotin ausgesetzt, als die rauchende Mutter selbst. Weitere mögliche Mechanismen könnten durch die Modulation im dopaminergen System und durch die erhöhte Anzahl an Nikotinrezeptoren herleitbar sein (76). Weiters könnte die genetische Disposition getriggert durch die plazentare Nikotinübertragung an dem

erhöhten Risiko, Verhaltensproblemen beim Kind auszulösen, eine Mitschuld haben (78).

Tierstudien haben bereits gezeigt, dass die Nikotinexposition zu Hyperaktivitätsstörungen beim Nachwuchs führte. Jedoch können Störgrößen wie die Psychopathologie der Eltern (76), das passive Rauchen nach der Geburt, sozioökonomische Faktoren oder das postpartale Rauchverhalten der Mutter, noch immer nicht ausgeschlossen werden (79).

Weiters besteht auch die Möglichkeit, dass die genannte Assoziation nur auf einen indirekten Weg besteht, sodass vermutet wird, dass ADHS nicht nur durch das Rauchen während der Schwangerschaft ausgelöst wird, sondern auch zusätzliche andere Verhaltensauffälligkeiten, wie zum Beispiel das oppositionelles Benehmen, ihren Beitrag dazu leisten könnten (80).

Auch sollte der Zeitpunkt des mütterlichen Rauchens (vor, während oder nach der Schwangerschaft) nicht unterschätzt werden. Denn vor allem das Rauchen während der Schwangerschaft könnte erhebliche Auswirkungen auf die späteren Verhaltensauffälligkeiten beim Nachwuchs haben (78).

Mittels zwei Studien wird nun der aktuelle Stand bezüglich des Zusammenhangs zwischen dem Rauchen in der Schwangerschaft und der ADHS Entwicklung beim Nachwuchs veranschaulicht.

In der aktuellsten Studie aus dem Jahr 2016 wurde mittels Geschwisterkontrollkohorte eine Assoziation zwischen ADHS und dem mütterlichen Rauchen in der Schwangerschaft überprüft. Für die Diagnose von ADHS mussten hauptsächlich die Symptome Hyperaktivität oder Impulsivität bei den ProbandInnen vorhanden sein. Um jedoch die Gewissheit zu haben, dass der Effekt nur mütterlicherseits ausgelöst wird und dadurch eine direkte intrauterine Wirkung bestätigt werden kann, wurden zusätzliche Einflussgrößen, wie das väterliche Rauchen während der Schwangerschaft, das Rauchverhalten der Großmutter während der Schwangerschaft zu der Mutter der ProbandInnen und der mütterliche Tabakkonsum bei früheren Schwangerschaften, miteinbezogen.

Man kam zum Ergebnis, dass der Zusammenhang nicht verifiziert werden konnte, da dieser, verglichen mit den oben erwähnten Einflussgrößen, ähnliche Resultate erzielte und dadurch nicht direkt kausal sein konnte. So könnten genetische oder umweltbedingte Faktoren dieses Ergebnis eventuell auch verfälscht haben. Man

find nämlich heraus, dass oben erwähnter Zusammenhang bei genetisch verwandten Mutter-Kind-Gruppierungen stärker ausgeprägt war, als bei unverwandten. Dieser Verwandtschaftsgrad wurde mittels In-vitro-Fertilisation gesteuert. So könnte also die Genetik in Verbindung mit dem mütterlichen Rauchverhalten in der Schwangerschaft einen zusätzlichen, wichtigen Beitrag in der Entwicklung von ADHS beim Nachwuchs liefern. Der Effekt des passiven Rauchens auf die ADHS Entstehung konnte in dieser Studie jedoch weitreichend ausgeschlossen werden. Es sind aber weitere Studien, die vor allem die Epigenetik miteinschließen, notwendig, um diese genetischen Zusatzmechanismen genauer zu ergründen (77).

In der zweiten Studie kam man zum Ergebnis, dass das mütterliche Rauchen in der Schwangerschaft spezifisch zu Symptomen von ADHS beim Nachwuchs führen kann. Der Zusammenhang könnte durch mehrere Mechanismen zustande kommen, die in dieser Untersuchung auch erläutert wurden.

Es könnte zum Beispiel die Möglichkeit bestehen, dass Mütter, die während der Schwangerschaft nicht mit dem Rauchen aufhören konnten und deshalb auch in höherem Ausmaß der Nikotinsucht verfallen sind, dieses vorgelebte Suchtverhalten auf ihre Kinder übertragen. Folglich steigt dadurch auch das Risiko beim Nachwuchs, im späteren Leben Verhaltensprobleme zu entwickeln.

Trotz der Warnung bezüglich der raucherbedingten Toxizität auf den Fötus könnten hinter der verminderten Fähigkeit, das Rauchen während der Schwangerschaft zu unterbrechen, auch psychologische Schwierigkeiten bei der Mutter stecken. Diese Unfähigkeit, ihr ungeborenes Kind schon während der Schwangerschaft zu schützen, könnte sich auch in der späteren Erziehung ihres Kindes weiterziehen. Durch die schlechteren instinktiven Gefühle der rauchenden Mutter für den Fötus könnte im späteren Leben eine schlechtere Mutter-Kind-Beziehung begünstigt werden, die wiederum zu einem erhöhten Risiko von ADHS beim Nachwuchs führt.

Möglich wäre natürlich auch der bereits erwähnte teratogene Effekt des mütterlichen Tabakrauchens in der Schwangerschaft auf die fetale Gehirnentwicklung des Fötus.

Weiters wird auch in dieser Studie den pränatalen, epigenetischen Auswirkungen des Rauchens während der Schwangerschaft auf den Fötus und fortwährend im späteren Leben des Nachwuchses eine große Bedeutung zugeschrieben (78).

3.3.4 Autismus

Störbilder des autistischen Spektrums, auch bekannt als ASD (autism spectrum disorders), sind gekennzeichnet durch Interaktions-, Konzentrations- und Verhaltensschwierigkeiten. Die Diagnose von ASD ist oftmals schwierig zu stellen. Man geht jedoch davon aus, dass gewisse genetische und umweltbedingte Faktoren sowohl die Schwere des Autismus, als auch manche autistischen Charakterzüge beeinflussen können und dadurch wiederum die Diagnosewahrscheinlichkeit erhöht wird. So könnte auch das Rauchen in der Schwangerschaft einen Beitrag zur Entwicklung von ASD haben. Jedoch wurde in mehreren Studien kein effektiver Zusammenhang zwischen dem mütterlichen Rauchen während der Schwangerschaft und der ASD Diagnose gefunden.

Deshalb versuchte man in einer Studie einen Schritt weiterzugehen und das Rauchverhalten der früheren Generation, also das der Großmutter, miteinzubeziehen. Für die Untersuchung wurden vier autistische Merkmale als Grundlage zur ASD Diagnose festgelegt. Diese umfassten Punkteskalen zu sozialer Kommunikation und sprachlicher Kompetenz, eine Gesellschafts-Temperament-Skala, sowie einen Verhaltens-Score bezüglich sich wiederholendem Benehmen. Es nahmen an dieser Studie etwa 170 Kinder teil, bei denen Autismus diagnostiziert wurde. Überprüft wurde der Einfluss der pränatalen Rauchexposition auf die Eltern des Kindes und die nachfolgenden Auswirkungen auf das Studienkind. Es wurde sowohl das Rauchverhalten der Großmutter mütterlicherseits, als auch väterlicherseits beurteilt.

Man kam zum Ergebnis, dass zwei der vier erwähnten autistischen Merkmale gehäuft bei jenen Enkelkindern, deren Großmütter während der Schwangerschaft zu der Mutter des Studienkindes geraucht hatten, auftraten. Die Mutter der ProbandInnen hatte jedoch selbst nicht während der Schwangerschaft geraucht. Es handelte sich dabei um die Merkmale bezüglich sozialer Kommunikation und wiederholender Verhaltensweisen. Diese zeigten jedoch auch geschlechterspezifische Unterschiede auf. Denn der Zusammenhang war bei den

weiblichen Großkelinnen viel stärker ausgeprägt, als bei den männlichen Enkeln.

Hinter dieser generationenbezogenen Assoziation werden genetische Mechanismen vermutet. Die mitochondrialen DNA der Mutter könnte aufgrund ihrer pränatalen Rauchexposition durch die eigene Mutter geschädigt werden. Die Mutter wiederum könnte durch epigenetische Vererbung diese geschädigte DNA an das eigene Kind weitergeben und dieses könnte beim Studienkind das Risiko für die Entwicklung von ASD erhöhen.

Jedoch können zusätzliche, nicht miteinberechnete Störfaktoren dieses Ergebnis verfälscht haben. So wird darauf hingewiesen, dass die Persönlichkeit, das Verhalten und das Bildungsniveau der Mutter auch eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Autismus spielen. Diese Einflussgrößen wurden aber in die Studie nicht miteinberechnet und man verweist deshalb auf zukünftige Untersuchungen, die sich diesem Problem zusätzlich widmen.

Schließlich wurde aber mit dieser Studie bewiesen, dass das Rauchen während der Schwangerschaft nicht nur schlecht für das rauchbelastete Kind ist, sondern auch generationsübergreifende, negative Auswirkungen auf das Enkelkind hat (81).

3.3.5 Depression

In den Unterkapiteln „Verhaltensweisen“ und „Hyperaktivitätsstörungen“ wurde bereits auf einen Zusammenhang zwischen dem Rauchen in der Schwangerschaft und den externalisierenden Verhaltensstörungen beim Nachwuchs hingewiesen. Zu solchen zählen zum Beispiel aggressives Verhalten und das Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom. Jedoch kann das Rauchen während der Schwangerschaft auch zu sogenannten internalisierenden Verhaltensproblemen, wie Angst und Depression, führen (82).

Glück und Wohlbefinden sind bei depressiven Leuten oft vermindert. Wenn dieses Maß an Wohlbefinden und Zufriedenheit jedoch verringert ist, steigt wiederum das Risiko von Mortalität und chronischen Krankheiten, und ein Teufelskreis entsteht.

Deshalb wurde in einer Studie der Zusammenhang zwischen dem mütterlichen Rauchen während der Schwangerschaft und den Auswirkungen auf das

Wohlbefinden des Nachwuchses im Alter von 18 Jahren überprüft. Es wurden dabei Glück und Depression separat analysiert. Denn ein unglücklicher Mensch kann nicht gleich als depressiv gehandhabt werden. Depression wird nämlich durch eine Vielzahl weiterer negativer Faktoren, auf soziale, pädagogische, berufliche und familiäre Sicht bezogen, beeinflusst. Diese zusätzlichen Einflussgrößen werden in dieser Studie deshalb auch miteinbezogen. Jedoch kann das geringere Wohlbefinden die Entwicklung von Depressionen fördern und kann deshalb unter Berücksichtigung oben genannter Einflussgrößen mit diesem in Verbindung gebracht werden.

Bei der Geburtskohortenstudie nahmen insgesamt 5.249 Personen teil. Nach der Geburt der TeilnehmerInnen wurden ihre Mütter zu ihrem Rauchverhalten während der Schwangerschaft befragt (Nichtraucherin, <20 Zigaretten täglich, ≥20 Zigaretten pro Tag). Der Fragebogen beinhaltete auch das Rauchverhalten des Partners.

Das Wohlbefinden der ProbandInnen wurde mittels einer subjektiven Glücksskala (SHS) überprüft. Es waren dabei vier Fragen zum aktuellen Gefühlszustand zu beantworten und diesem einen Zahlenwert von 1 bis 7 zuzuschreiben, wobei ein Wert ≥ 6 Zufriedenheit bedeutete. Die Depression wurde mittels eines international fundierten, psychiatrischen Interviews überprüft.

Man kam zum Ergebnis, dass mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft beide internalisierenden Verhaltensweisen beeinflusst, das Risiko der Nachkommen erhöht, im späteren Leben an Depressionen zu erkranken und das Wohlbefinden in der Jugend senkte. Jugendliche, deren Mütter während der Schwangerschaft geraucht hatten, waren um 21% weniger glücklich, als jene nichtrauchender Mütter.

Die Autoren postulierten einen biologischen Mechanismus als Verursacher dieses Zusammenhangs. Rauchen führt in der Hirnrinde zu einer verminderten Bindung von Paroxetin, ein wichtiger Marker des Serotonin (5HT) Transporters. Dieser Transporter spielt eine Schlüsselrolle in der Depressionsentwicklung. Über diesen Mechanismus könnte die pränatale Rauchexposition beim Nachwuchs zu Depressionen führen (83).

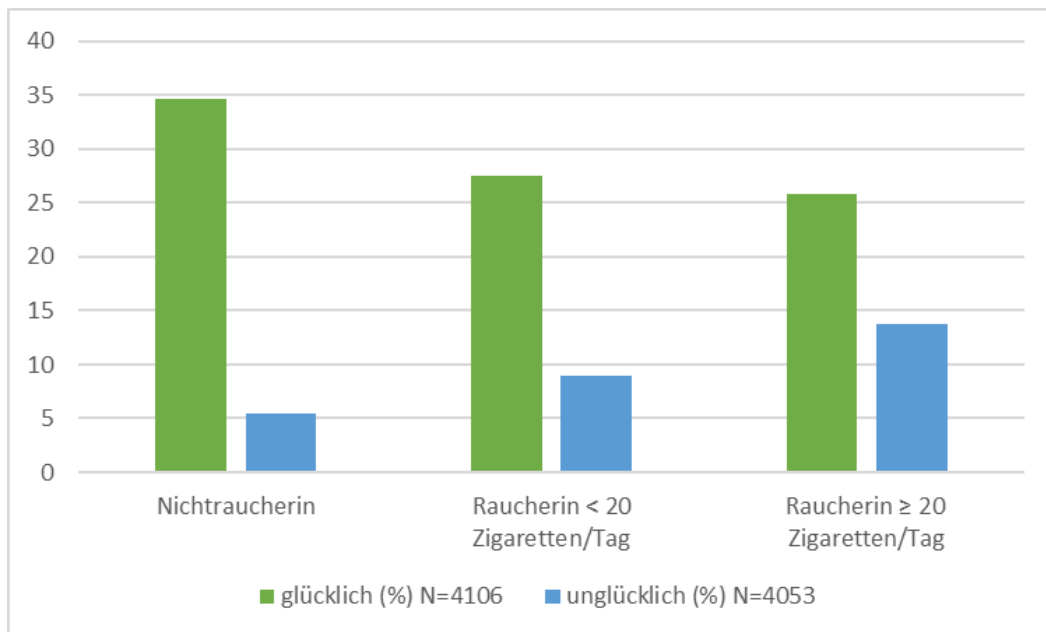


Abbildung 5: Zusammenhang des aktuellen Gefühlszustands der befragten StudienteilnehmerInnen im Alter von 18 Jahren und des mütterlichen Rauchverhalten während der Schwangerschaft (83)

In Abbildung 5 wird das Studienergebnis bezüglich des Zusammenhangs zwischen dem mütterlichen Rauchverhalten in der Schwangerschaft und den Auswirkungen auf das Wohlbefinden der 18-jährigen ProbandInnen veranschaulicht. Man erkennt, dass der Nachwuchs der Nichtraucherinnen einen höheren Balken bei den glücklichen Zufriedenheitswerten erreicht, hingegen verringert sich dieser Balken bei den Nachkommen rauchender Mütter. Der Balken der unglücklichen, aktuellen Gefühlsangaben sind bei den StudienteilnehmerInnen von rauchenden Müttern, die während der Schwangerschaft ≥ 20 Zigaretten pro Tag konsumierten, am höchsten (83).

Auch eine weitere Studie kam zum Ergebnis, dass das mütterliche Rauchen in der Schwangerschaft mit den internalisierenden Verhaltensauffälligkeiten beim Nachwuchs zusammenhängt (82). Die Untersuchung hatte jedoch ein kürzeres Follow-Up und verfolgte die späteren Verhaltensprobleme nur bis ins 5. Lebensjahr. Sie untersuchte jedoch ein größeres Kollektiv und bezog auch mehrere Störgrößen mit ein.

Des Weiteren wurde auch der unterschiedliche Effekt der Dosis-Wirkungs-Beziehung auf den Nachwuchs überprüft. Man fand heraus, dass sich bei Müttern, die während der Schwangerschaft mehr als 20 Zigaretten geraucht hatten, die

negativen Auswirkungen auf die internalisierenden Verhaltensprobleme noch mehr verschlechtern.

Die Studie konnte auch die frühe Schwangerschaft als besonders sensitive Periode nachweisen. Das Rauchen in dieser frühen Phase könnte nicht nur negative organische Auswirkungen auf den Fötus haben, sondern könnte die bereits erwähnten Verhaltensauffälligkeiten im späteren Leben der Nachkommen zusätzlich begünstigen. Trotz des Einbezugs vieler Störgrößen wurden einige wichtige Einflussgrößen, wie Kindererziehung, Stillen und postnatale Rauchexposition, nicht in die Studie miteinberechnet. Die Autoren gehen jedoch davon aus, dass diese Faktoren das Ergebnis nicht wesentlich verändern würden (82).

4 Diskussion

Das Rauchen in der Schwangerschaft führt sowohl zu genetischen, organischen, als auch psychischen Folgeerscheinungen beim Nachwuchs. Nicht nur das Rauchverhalten der Mutter, sondern auch das des Vaters und der Großmutter können diese negativen Effekte maßgeblich beeinflussen. Es ist jedoch noch unbekannt, welche Mechanismen tatsächlich hinter diesen Auswirkungen stecken. Vor allem die epigenetische Forschung steht erst am Anfang, jedoch dürften viele Veränderungen beim Nachwuchs, die im Zusammenhang mit der Rauchexposition *in utero* stehen, durch solche genetischen Mechanismen erklärbar sein.

Die vielen Inhaltsstoffe des Tabaks gelten nicht nur als Reizstoffe, sondern sind teilweise als toxisch oder sogar kanzerogen eingestuft.

Eine dieser wesentlichen Bestandteile des Tabaks ist Nikotin. Da Nikotin plazentagängig ist und direkt zum Fötus gelangen kann, könnte es eine Ursache dieser Langzeitfolgen darstellen und wird deshalb auch in mehreren Studien fokussiert untersucht. Auf andere plazentagängige Schadstoffe wurde jedoch in keiner Studie eingegangen.

Da es historisch gesehen zu einer Umkehr im Rauchverhalten bei der Bevölkerung gekommen ist und Frauen nun im Verhältnis mehr rauchen, als Jahrzehnte zuvor, könnte das mütterliche Rauchen während der Schwangerschaft auch an der aktuellen Zunahme der Bevölkerungsmorbidität mitbeteiligt sein.

Denn man muss bedenken, dass das Rauchen in der Schwangerschaft generationsübergreifende, negative Auswirkungen hat. Einerseits wird die Mutter auf direktem Weg durch die toxischen Rauchbestandteile geschädigt, andererseits beeinflusst sie durch ihr Rauchverhalten das spätere Leben ihres Nachwuchses und könnte vermutlich auch durch epigenetische Vererbungsprozesse ihre Enkel schädigen. Also würde der Rauchstopp mütterlicherseits viele gesundheitliche Vorteile für mehrere Generationen mit sich bringen.

Bezüglich der Interpretation der Studienergebnisse gibt es einige Limitationen. In manchen Untersuchungen beurteilten die ProbandInnen ihr Rauchverhalten retrospektiv. Dies könnte zu Fehlinterpretation, sogenanntem „recall bias“ führen.

Des Weiteren konnten dadurch auch die Schwachstellen in bestimmten Abschnitten der Schwangerschaft nicht genau detektiert werden. Denn es wird in einigen Studien vermutet, dass vor allem das mütterliche Rauchen in der frühen Phase der Schwangerschaft zu erheblichen Auswirkungen beim Nachwuchs führt. Häufig war es auch unklar, ob sich das mütterliche Rauchen während der Schwangerschaft über direkten intrauterinen Weg auf den Nachwuchs auswirkt. Dieser vermutete Zusammenhang könnte jedoch bestätigt werden, indem man das Rauchverhalten des Vaters während der Schwangerschaft miteinbezieht. Wenn nun die Assoziation auf Seiten des mütterlichen Rauchverhaltens viel größer ist als beim Vater, könnte die oben erwähnte direkte Verbindung leichter nachvollziehbar sein.

Des Weiteren wurde in vielen Follow-Ups das Passivrauchen der Kinder nach der Geburt nicht als Störgröße miteinberechnet. Auch wurde in einigen Studien postpartal nicht unterschieden, ob im Haus oder im Freien geraucht wurde. Diese Faktoren zeigen jedoch unterschiedliche Auswirkungen bezüglich der „Menge“ des kindlichen Passivrauchens und müssen daher unbedingt voneinander separiert betrachtet werden.

Außerdem erwies es sich auch als äußerst schwierig das Rauchverhalten der Eltern während der Schwangerschaft zu überprüfen. Es wurde nämlich meist durch subjektive Befragung der Eltern erörtert und könnte daher die Studienergebnisse aufgrund falscher elterlicher Aussagen verfälscht haben. Denn viele Mütter gaben wahrscheinlich aufgrund der sozialen Stigmatisierung unehrliche Angaben bezüglich ihres Rauchverhaltens oder der Menge an gerauchten Zigaretten an. Man versuchte daher in einigen Studien diesen Störfaktor auszuschalten, indem man auch die Cotinin-Serumkonzentrationen während der Schwangerschaft maß. Meist waren diese Werte tatsächlich viel höher als die Ergebnisse der Befragung. Deshalb sollte die Methode mittels Messung der Cotinin-Serumkonzentration eingesetzt werden, um Falschaussagen und mögliche Ergebnisverfälschungen zu umgehen.

Weiters wurden in manchen Studien die Auswirkungen des Rauchens während der Schwangerschaft auf nur ein Geschlecht, meist das weibliche, überprüft. Jedoch zeigten einige Studien, dass es geschlechterspezifische Unterschiede bezüglich des Effektausmaßes gibt. Daher sollten alle Studien diesen

Geschlechtervergleich beinhalten, bzw. das Geschlecht des Kindes als Kovariable in die Analysen miteinbeziehen.

Das Rauchen in der Schwangerschaft bleibt nach wie vor eines der häufigsten vermeidbaren Risikofaktoren für Schwangerschaftskomplikationen und negative Auswirkungen auf den Nachwuchs. Die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung hat einen Leitfaden herausgebracht, der Schwangere zum Rauchverzicht motivieren soll. Die Entscheidung, mit dem Rauchen aufzuhören, ist der Frau überlassen. Schwierige soziale Umstände, ein niedriger sozioökonomischer Status und wenig soziale Unterstützung von der Familie erschweren jedoch den Ausstieg. Das Rauchen von Zigaretten ist eine Sucht, die nicht nur einen Arzt als Wegweiser bedarf, sondern auch ein verständnisvolles und unterstützendes Umfeld.

Anbei sind noch zwei Ausschnitte aus dem Leitfaden für die Beratung Schwangerer zum Rauchverzicht (84) angefügt. In Abb. 6 werden die aktuell zur Verfügung stehenden Mittel, die zur Rauchentwöhnung bei Schwangeren eingesetzt werden, angezeigt. Abbildung 7 zeigt, wie das ärztliche Beratungsgespräch grob strukturiert ist, um einen größtmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen.

Erfolgreiche Ansätze beinhalten:

- > Direkte individuelle Beratung im persönlichen Gespräch.
- > Berücksichtigung der individuellen Situation und Bedürfnisse, sowie die sozialen Lebensumstände.
- > Das Einbeziehen der Partner, die rauchen.
- > Stärkung der Motivation, den Nikotinverzicht erfolgreich bewältigen zu können.
- > Erkennen und Erweitern der persönlichen Handlungsalternativen zum Rauchen.
- > Zusicherung weitergehender Beratung und Unterstützung in Hinblick auf rückfallkritische Situationen; nachfragendes Interesse am Verlauf der Bemühungen um den Nikotinverzicht.
- > Ergänzende Hilfen (wie zum Beispiel Broschüren, Kursangebote, Selbsthilfegruppen, Beratungsmöglichkeiten).

Abb. 6: aktuelle Mittel für die Rauchentwöhnung bei Schwangeren (84)





	Phase 1	<i>Fragen zum Rauchverhalten</i>
	Phase 2	<i>Motivation zum Nikotinverzicht</i>
	Phase 3	<i>Schritte zur Verhaltensänderung</i>
	Phase 4	<i>Erfolgssicherung und Rückfallbewältigung</i>

Abb. 7: vierstufiges Behandlungskonzept (84)

5 Literaturverzeichnis

1. Ludwig-Boltzmann-Institut für Suchtforschung im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit. Rauchverhalten in Österreich [Internet]. Bundesministerium für Gesundheit. 2008 [cited 7 August 2017]. Available from: https://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/5/8/9/CH1038/CMS1468503131574/2008_factsheet__rauchverhalten_in_oesterreich.pdf
2. Uhl A, Strizek J, Puhm A, Kobrna U, Springer A. Österreichweite Repräsentativerhebung zu Substanzgebrauch - Erhebung 2008. Bundesministerium für Gesundheit [Internet]. 2009 [cited 26 October 2017]. Available from: <http://www.api.or.at/sp>
3. WHO. Frauen sind ein enormer potenzieller Markt für die Tabakindustrie [Internet]. Weltgesundheitsorganisation. 2010 [cited 7 August 2017]. Available from: <http://www.euro.who.int/de/media-centre/sections/press-releases/2010/05/world-no-tobacco-day-may-31,-2010-women-are-huge-potential-market-for-the-tobacco-industry>
4. WHO. Gender, Health and Tobacco [Internet]. Weltgesundheitsorganisation. 2003 [cited 7 August 2017]. Available from: http://www.who.int/gender/other_health/Gender_Tobacco_2.pdf
5. Kahn RS, Certain L, Whitaker RC. A reexamination of smoking before, during, and after pregnancy. *Am J Public Health*. 2002;92(11):1801–8.
6. Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res*. 2004;6(2):125–40.
7. Dukic VM, Niessner M, Pickett KE, Benowitz NL, Wakschlag LS. Calibrating self-reported measures of maternal smoking in pregnancy via bioassays using a monte carlo approach. *Int J Environ Res Public Health*. 2009;6(6):1744–59.

8. Siedentopf JP. Pathophysiologische Aspekte des Rauchens in der Schwangerschaft. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2008;212(3):77–9.
9. de Vocht F, Simpkin AJ, Richmond RC, Relton C, Tilling K. Assessment of offspring DNA methylation across the lifecourse associated with prenatal maternal smoking using bayesian mixture modelling. *Int J Environ Res Public Health.* 2015;12(11):14461–76.
10. Tehranifar P, Wu H-C, McDonald JA, Jasmine F, Santella RM, Gurvich I, et al. Maternal cigarette smoking during pregnancy and offspring DNA methylation in midlife. *Epigenetics.* 2017; DOI: 10.1080/15592294.2017.1325065.
11. Joubert BR, Haberg SE, Bell DA, Nilsen RM, Vollset SE, Middtun O, et al. Maternal smoking and DNA methylation in newborns: In utero effect or epigenetic inheritance? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(6):1007–17.
12. Fransquet PD, Hutchinson D, Olsson CA, Allsop S, Elliott EJ, Burns L, et al. Cannabis use by women during pregnancy does not influence infant DNA methylation of the dopamine receptor DRD4. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2017;1–7.
13. Chabarria KC, Racusin DA, Antony KM, Kahr M, Suter MA, Mastrobattista JM AK. Marijuana use and its effects in pregnancy. *Am J Obs Gynecol.* 2016;215:506.e1-506.e7. DOI:10.1016/j.ajog.2016.05.044.
14. McEvoy CT, Schilling D, Clay N, Jackson K, Go MD, Spitale P, et al. Vitamin C supplementation for pregnant smoking women and pulmonary function in their newborn infants: a randomized clinical trial. *Jama.* 2014;311(20):2074–82.
15. Shorey-Kendrick LE, McEvoy CT, Ferguson B, Burchard J, Park BS, Gao L, et al. Vitamin C Prevents Offspring DNA Methylation Changes Associated with Maternal Smoking in Pregnancy. *AJRCCM Artic Press.* 2017;1:1–51.

16. McCarron P, Smith GD, Hattersley a T, Team AS, Davey Smith G, P. M, et al. Type 2 diabetes in grandparents and birth weight in offspring and grandchildren in the ALSPAC study. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58(6):517–22.
17. Emanuel I, Filkati H, Alberman E, Evans SJW. Intergenerational studies of human birthweight from the 1958 birth cohort. 1. Evidence for a multigenerational effect. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 1992;99(1):67–74.
18. Rillamas-Sun E, Harlow SD, Randolph JF. Grandmothers' smoking in pregnancy and grandchildren's birth weight: comparisons by grandmother birth cohort. *Matern Child Health J*. 2014;18(7):1691–8.
19. Windham GC, Hopkins B, Fenster L, Swan SH. Prenatal active or passive tobacco smoke exposure and the risk of preterm delivery or low birth weight. *Epidemiology*. 2000;11(4):427–33.
20. Steyn K, De Wet T, Saloojee Y, Nel H, Yach D. The influence of maternal cigarette smoking, snuff use and passive smoking on pregnancy outcomes: The Birth to Ten Study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2006;20(2):90–9.
21. Peacock JL, Bland JM, Anderson HR, Brooke OG. Cigarette smoking and birthweight: Type of cigarette smoked and a possible threshold effect. *Int J Epidemiol*. 1991;20(2):405–12.
22. Jaddoe VW V., Troe E-JWM, Hofman A, Mackenbach JP, Moll HA, Steegers EAP, et al. Active and passive maternal smoking during pregnancy and the risks of low birthweight and preterm birth: the Generation R Study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2008;22(2):162–71.
23. Horta BL, Victora CG, Menezes a M, Halpern R, Barros FC. Low birthweight, preterm births and intrauterine growth retardation in relation to maternal smoking. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1997;11:140–51.
24. Cnattingius S, Axelsson O, Eklund G, Lindmark G. Smoking, maternal age, and fetal growth. *Obs Gynecol*. 1985;66(4):449–52.

25. Aagaard-Tillery KM, Porter TF, Lane RH, Varner MW, Lacoursiere DY. In utero tobacco exposure is associated with modified effects of maternal factors on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(1). DOI: 10.1016/j.ajog.2007.06.078.
26. Williams SM, Taylor RW, Taylor BJ. Secular changes in BMI and the associations between risk factors and BMI in children born 29 years apart. *Pediatr Obes.* 2013;8(1):21–30.
27. Beyerlein A, Rückinger S, Toschke AM, Schaffrath Rosario A, Von Kries R. Is low birth weight in the causal pathway of the association between maternal smoking in pregnancy and higher BMI in the offspring? *Eur J Epidemiol.* 2011;26(5):413–20.
28. Macdonald-Wallis C, Tobias JH, Davey Smith G, Lawlor DA. Parental smoking during pregnancy and offspring bone mass at age 10 years: findings from a prospective birth cohort. *Osteoporos Int.* 2011;22(6):1809–19.
29. Lisboa PC, de Oliveira E, de Moura EG. Obesity and endocrine dysfunction programmed by maternal smoking in pregnancy and lactation. *Front Physiol.* 2012;3(437). DOI: 10.3389/fphys.2012.00437.
30. Pachlopnik Schmid JM, Kuehni CE, Strippoli MPF, Roiha HL, Pavlovic R, Latzin P, et al. Maternal tobacco smoking and decreased leukocytes, including dendritic cells, in neonates. *Pediatr Res.* 2007;61(4):462–6.
31. Chan-Yeung M, Dimich-Ward H. Respiratory health effects of exposure to environmental tobacco smoke. *Respirology.* 2003;8(2):131–9.
32. K. P. M. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. *Publ Reports Surg Gen.* 2007;32(6):542–3.
33. Janson C. The effect of passive smoking on respiratory health in children and adults. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(5):510–6.

34. Hofhuis W, de Jongste JC, Merkus PJ. Adverse health effects of prenatal and postnatal tobacco smoke exposure on children. *Arch Dis Child*. 2003;88(12):1086–90.
35. Nafstad P, Kongerud J, Botten G, Hagen JA, Jaakkola JJK. The role of passive smoking in the development of bronchial obstruction during the first 2 years of life. *Epidemiology*. 1997;8(3):293–7.
36. Landau LI. Parental smoking: Asthma and wheezing illnesses in infants and children. *Paediatr Respir Rev*. 2001;2(3):202–6.
37. Cook DG, Strachan DP. Health effects of passive smoking-10: Summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research. *Thorax*. 1999;54(4):357–66.
38. Håberg SE, Stigum H, Nystad W, Nafstad P. Effects of pre- and postnatal exposure to parental smoking on early childhood respiratory health. *Am J Epidemiol*. 2007;166(6):679–86.
39. Gilliland FD, Li YF, Peters JM. Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(2):429–36.
40. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 1. Parental smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood. *Thorax*. 1997;52(10):905–14.
41. Lux a L, Henderson a J, Pocock SJ. Wheeze associated with prenatal tobacco smoke exposure: a prospective, longitudinal study. ALSPAC Study Team. *Arch Dis Child*. 2000;83(4):307–12.
42. Naess O, Stoltenberg C, Hoff DA, Nystad W, Magnus P, Tverdal A, et al. Cardiovascular mortality in relation to birth weight of children and grandchildren in 500 000 Norwegian families. *Eur Heart J*. 2013;34(44):3427–36.

43. Mamun AA, O'Callaghan MJ, Williams GM, Najman JM. Maternal smoking during pregnancy predicts adult offspring cardiovascular risk factors - evidence from a community-based large birth cohort study. *PLoS One*. 2012;7(7):1–7.
44. Power C, Atherton K, Thomas C. Maternal smoking in pregnancy, adult adiposity and other risk factors for cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2010;211(2):643–8.
45. Li L, Peters H, Gama A, Carvalhal MIM, Nogueira HGM, Rosado-Marques V, et al. Maternal smoking in pregnancy association with childhood adiposity and blood pressure. *Pediatr Obes*. 2016;11(3):202–9.
46. Jaddoe VW V, de Ridder MAJ, van den Elzen APM, Hofman A, Uiterwaal CSPM, Witteman JCM. Maternal smoking in pregnancy is associated with cholesterol development in the offspring: A 27-years follow-up study. *Atherosclerosis*. 2008;196(1):42–8.
47. Anna-Karin EB, Johan Bengtsson, Nagy Z, De Keyzer H, Norman M. Preterm birth and maternal smoking in pregnancy are strong risk factors for aortic narrowing in adolescence. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2008;97(8):1080–5.
48. Geerts CC, Bots ML, Grobbee DE, Uiterwaal CSPM. Parental smoking and vascular damage in young adult offspring: Is early life exposure critical? The atherosclerosis risk in young adults study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(12):2296–302.
49. De Jonge LL, Harris HR, Rich-Edwards JW, Willett WC, Forman MR, Jaddoe VW V, et al. Parental smoking in pregnancy and the risks of adult-onset hypertension. *Hypertension*. 2013;61(2):494–500.
50. Brion MJA, Leary SD, Smith GD, Ness AR. Similar associations of parental prenatal smoking suggest child blood pressure is not influenced by intrauterine effects. *Hypertension*. 2007;49(6):1422–8.

51. Toschke AM, Ehlin A, Koletzko B, Montgomery SM. Paternal smoking is associated with a decreased prevalence of type 1 diabetes mellitus among offspring in two national British birth cohort studies (NCDS and BCS70). *J Perinat pregnancy*. 2007;35(1):43–7.
52. Montgomery SM, Ekblom A. Smoking during pregnancy and diabetes mellitus in a British longitudinal birth cohort. *BMJ*. 2002;324(7328):26–7.
53. Klebanoff MA, Clemens JD, Read JS. Maternal smoking during pregnancy and childhood cancer. *Am J Epidemiol*. 1996;144(11):1028–33.
54. Pershagen G, Ericson A, Otterblad-Olausson P. Maternal smoking in pregnancy: does it increase the risk of childhood cancer? *Int J Epidemiol*. 1992;21(1):1–5.
55. Stavrou EP, Baker DF, Bishop JF. Maternal smoking during pregnancy and childhood cancer in New South Wales: a record linkage investigation. *Cancer Causes Control*. 2009;20(9):1551–8.
56. Filippini G, Farinotti M, Ferrarini M. Active and passive smoking during pregnancy and risk of central nervous system tumours in children. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2000;14(1):78–84.
57. Schuz J, Kaatsch P, Kaletsch U, Meinert R, Michaelis J. Association of childhood cancer with factors related to pregnancy and birth. *Int J Epidemiol*. 1999;28(4):631–9.
58. Stjernfeldt M, Lindsten J, Berglund K, Ludvigsson J. Maternal smoking during pregnancy and risk of childhood cancer. *Lancet*. 1986;327(8494):1350–2.
59. Pang D, McNally R, Birch JM. Parental smoking and childhood cancer: results from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Br J Cancer*. 2003;88(3):373–81.
60. Shu XO, Ross JA, Pendergrass TW, Reaman GH, Lampkin B, Robison LL. Parental alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of infant leukemia: a Childrens Cancer Group study. *J Natl Cancer Inst*.

1996;88(1):24–31.

61. Mucci LA, Granath F, Cnattingius S. Maternal smoking and childhood leukemia and lymphoma risk among 1,440,542 Swedish children. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(9):1528–33.
62. Weir HK, Marrett LD, Kreiger N, Darlington GA, Sugar L. Pre-natal and perinatal exposures and risk of testicular germ-cell cancer. *Int J Cancer.* 2000;87(3):438–43.
63. Momen NC, Olsen J, Gissler M, Li J. Exposure to maternal smoking during pregnancy and risk of childhood cancer: a study using the Danish national registers. *Cancer Causes Control.* 2015;27(3):341–9.
64. Ramsay H, Barnett JH, Murray GK, Mäki P, Hurtig T, Nordström T, et al. Smoking in pregnancy, adolescent mental health and cognitive performance in young adult offspring: results from a matched sample within a Finnish cohort. *BMC Psychiatry.* 2016;16(1):430.
65. Roza SJ, Verburg BO, Jaddoe VW V, Hofman A, Mackenbach JP, Steegers EAP, et al. Effects of maternal smoking in pregnancy on prenatal brain development. The generation R study. *Eur J Neurosci.* 2007;25(3):611–7.
66. Falgreen Eriksen H-L, Kesmodel US, Wimberley T, Underbjerg M, Kilburn TR, Mortensen EL. Effects of tobacco smoking in pregnancy on offspring intelligence at the age of 5. *J Pregnancy.* 2012;2012:1-9.
67. Breslau N, Paneth N, Lucia VC, Paneth-Pollak R. Maternal smoking during pregnancy and offspring IQ. *Int J Epidemiol.* 2005;34(5):1047–53.
68. Rahu K, Rahu M, Pullmann H, Allik J. Effect of birth weight, maternal education and prenatal smoking on offspring intelligence at school age. *Early Hum Dev.* 2010;86(8):493–7.
69. O’Callaghan F V., Al Mamun A, O’Callaghan M, Alati R, Williams GM, Najman JM. Is smoking in pregnancy an independent predictor of academic difficulties at 14 years of age? A birth cohort study. *Early Hum Dev.* 2010;86(2):71–6.

70. Maughan B, Taylor C, Taylor A, Butler N, Bynner J. Pregnancy smoking and childhood conduct problems: a causal association? *J Child Psychol Psychiatry*. 2001;42(2001):1021–8.
71. Record RG, McKeown T, Edwards JH. The relation of measured intelligence to birth weight and duration of gestation. *Ann Hum Genet*. 1969;33(1):71–9.
72. Matte TD, Bresnahan M, Begg MD, Susser E, Breslau N, McCormick M, et al. Influence of variation in birth weight within normal range and within sibships on IQ at age 7 years: cohort study. *BMJ*. 2001;323(7308):310–4.
73. Wiwe D, Bjerre B, Høgenhof L, Sloth H, Zinchuk A, Ag B, et al. Tobacco smoking during pregnancy and risk of adverse behaviour in offspring: A follow-up study. *Reprod Toxicol*. 2015;58:65–72.
74. Indredavik MS, Brubakk AM, Romundstad P, Vik T. Prenatal smoking exposure and psychiatric symptoms in adolescence. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2007;96(3):377–82.
75. Roza SJ, Verhulst FC, Jaddoe VW V, Steegers EAP, Mackenbach JP, Hofman A, et al. Maternal smoking during pregnancy and child behaviour problems: The generation R study. *Int J Epidemiol*. 2009;38(3):680–9.
76. Linnet KM, Obel C, Bonde E, Thomsen PH, Secher NJ, Wisborg K, Henriksen TB. Cigarette smoking during pregnancy and hyperactive-distractible preschooler ' s : A follow-up study. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2006;95(1):694–701.
77. Gustavson K, Ystrom E, Stoltenberg C, Susser E, Surén P, Magnus P, et al. Smoking in Pregnancy and Child ADHD. *Pediatrics*. 2017;139(2):1–8.
78. Melchior M, Hersi R, van der Waerden J, Larroque B, Saurel-Cubizolles MJ, Chollet A, et al. Maternal tobacco smoking in pregnancy and children's socio-emotional development at age 5: The EDEN mother-child birth cohort study. *Eur Psychiatry*. 2015;30(5):562–8.

79. Lambe M, Hultman C, Torrång A, Maccabe J, Cnattingius S. Maternal smoking during pregnancy and school performance at age 15. *Epidemiology*. 2006;17(5):524–30.
80. Hutchinson J, Pickett KE, Green J, Wakschlag LS. Smoking in pregnancy and disruptive behaviour in 3-year-old boys and girls: an analysis of the UK Millennium Cohort Study. *J Epidemiol Community Heal*. 2010;64(1):82–8.
81. Golding J, Ellis G, Gregory S, Birmingham K, Iles-Caven Y, Rai D, et al. Grand-maternal smoking in pregnancy and grandchild's autistic traits and diagnosed autism. *Sci Rep*. 2017;7:1–14.
82. Moylan S, Gustavson K, Øverland S, Karevold EB, Jacka FN, Pasco JA, et al. The impact of maternal smoking during pregnancy on depressive and anxiety behaviors in children: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *BMC Med*. 2015;13(1). DOI: 10.1186/s12916-014-0257-4.
83. Menezes AMB, Murray J, László M, Wehrmeister FC, Hallal PC, Gonçalves H, et al. Happiness and depression in adolescence after maternal smoking during pregnancy: Birth cohort study. *PLoS One*. 2013;8(11):e80370. DOI: 10.1371/journal.pone.0080370.
84. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA). Leitfaden für die Beratung Schwangerer zum Rauchverzicht [Internet]. Schriftenreihe BZgA. 2004 [cited 26 September 2017]. Available from: https://www.rauchfrei-info.de/fileadmin/main/data/Dokumente/Leitfaden_fuer_die_Beratung_Schwangerer.pdf