

Diplomarbeit

# **Die Auswirkungen des Rauchens in der Schwangerschaft auf die Plazenta**

eingereicht von  
**Martin Mittermayr**

zur Erlangung des akademischen Grades  
**Doktor 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**

Graz, am 13.09.2019

## *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 13.09.2019*

*Martin Mittermayr eh*

## Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinen Eltern danken, die mich mein ganzes Leben lang unterstützt und mir ermöglicht haben den Weg zu gehen, den ich nun gehe.

Besonders möchte ich auch meiner Diplomarbeitsbetreuerin Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Ursula Hiden danken, die mir in Laufe dieser Arbeit viele Male entgegengekommen und mit Rat und vor allem auch viel Geduld beiseite gestanden ist.

# **Zusammenfassung**

## **Hintergrund**

Die Plazenta stellt die Schnittstelle zwischen der Mutter und ihrem ungeborenen Kind dar. Sie ist in ihrer Funktion unerlässlich um ein gesundes Wachstum des Embryos und Fetus zu ermöglichen. In Österreich rauchen laut Statistik Austria beinahe 28% der Frauen im gebärfähigen Alter. Die Anzahl der Frauen, die davon in der Schwangerschaft weiter rauchen wird mit ca. 25% angegeben, jedoch kann von einer großen Dunkelziffer ausgegangen werden. Um zu verstehen, wie Rauchen in der Schwangerschaft den Embryo und Fetus schädigt, muss auch verstanden werden, wie sich die Plazenta unter diesen Umständen verändert. Dies soll in dieser Arbeit zusammengefasst dargestellt werden.

## **Methoden**

Diese Arbeit ist eine Literaturrecherche und stellt eine Zusammenfassung bereits publizierter Ergebnisse dar. Die Informationen die in dieser Arbeit zusammengefasst und aufbereitet werden, wurden aus dem Pubmed Archiv unter den Suchkriterien *"smoking in pregnancy" placenta*, *"placental morphology" AND smoking* und *"placental gene expression" AND smoking* gefunden. Diese Suche ergab insgesamt 48 Studien, die älteste davon aus dem Jahr 1971, die jüngste von 2018. Die mit dieser Suche gefundenen Studien wurden noch nach Relevanz sortiert, die übrig gebliebenen stellten die Basis dieser Arbeit dar, die durch weitere, zu spezifischen Themenbereichen gesuchten Studien, sowie verschiedenen relevanten Internetquellen ergänzt wurden.

## **Ergebnisse**

Die Ergebnisse der verschiedenen Studie wurden in einen gemeinsamen Kontext gebracht und in die Kategorien „morphologische“, „funktionelle“ sowie „genetische“ Veränderungen unterteilt. Da diese miteinander zusammenhängen, wird allerdings auch zwischen den Bereichen auf relevante Themen Bezug genommen.

## **Schlussfolgerung**

In dieser Diplomarbeit wurde auf die Auswirkungen des mütterlichen Rauchens auf die Plazenta Bezug genommen, und es wurde versucht, diese Ergebnisse aus verschiedenen Studien miteinander in Verbindung zu bringen. Die Veränderungen in der Plazenta geschehen zum einem durch Methylierung der plazentaren DNA, einem direkten Effekt durch die über 4000 Substanzen, die im Tabakrauch vorkommen. Zum anderen geschehen diese auch resultierend aus der, ebenfalls durch mütterliches Rauchen ausgelösten, Hypoxie, bedingt

durch vasokonstriktorische Mechanismen, sowie die Blockierung von Hämoglobin durch Kohlenmonoxid.

## **Abstract**

### **Background**

The placenta represents the interface between the mother and her unborn child. Its function is essential to enable a healthy growth of the embryo and foetus. According to Statistics Austria, almost 28% of women at reproductive age smoke in Austria. The number of women who continue smoking during pregnancy is stated to be around 25%, but it can be assumed that number is even larger due to unreported cases. Understanding how smoking harms the embryo and foetus during pregnancy also requires understanding how the placenta changes under these circumstances. To summarize placental changes as a result of maternal smoking was the aim of this thesis.

### **Methods**

This work is a literature review and is based on previously published results. The information summarized and presented in this work has been obtained from the Pubmed archive under the search scripts "*smoking in pregnancy*" *placenta*, "*placental morphology*" *AND* *smoking* and "*placental gene expression*" *AND* *smoking*. This search produced a total of 48 studies, the oldest of which was from 1971, the most recent from 2018. The studies found in this search were sorted by relevance, and were expanded with studies to specific themes, as well as various relevant internet sources.

### **Results**

The results of the different studies were put into a common context and divided into the categories "morphological", "functional" and "genetic" changes. However, as these are interlinked, relevant areas are also referred to in between.

### **Conclusion**

This diploma thesis referred to the effects of maternal smoking on the placenta, and attempts have been made to link these findings from various studies. The changes in the placenta happen, on the one hand, through methylation of placental DNA, a direct effect of the more than 4,000 substances present in tobacco smoke. On the other hand, these changes also occur as a result of hypoxia, which results from maternal smoking -due to vasoconstrictive mechanisms-, as well as the blocking of haemoglobin by carbon monoxide.

# Inhalt

Inhalt .....	6
Verwendete Abkürzungen .....	7
Abbildungsverzeichnis .....	8
Tabellenverzeichnis .....	9
1. Einführung .....	10
Zielsetzung .....	10
Geburten in Österreich .....	10
Rauchen in Österreich im Zusammenhang mit Geburten .....	12
Passivrauchen .....	14
Erwartungen .....	14
Die gesunde Plazenta .....	15
Die Wirkung von Nikotin .....	17
2. Methoden .....	19
3. Resultate .....	20
3.1 Morphologische Veränderungen .....	20
Makroskopische Veränderungen .....	20
Mikroskopische Veränderungen .....	22
3.2 Störungen der Plazentafunktion .....	24
Die Versorgung mit Sauerstoff .....	24
Die Plazentaschranke .....	24
Endokrinologische Faktoren .....	25
3.3 Veränderungen in der Genexpression .....	27
Xenobiotika metabolisierende Enzyme .....	28
Mit Kollagen und extrazellulär Matrix assoziierte Gene .....	33
Blutgerinnung und Infarktgeschehen .....	34
Blutgefäß- sowie endothelspezifische Gene .....	34
4. Diskussion .....	35
5. Referenzen .....	37

## Verwendete Abkürzungen

AA	aktivierte Aminosäuren
ACh	Acetylcholin
ADH	anti-diuretisches Hormon, Vasopressin
AhR	Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor
CO	Kohlenmonoxid
DNA	Desoxyribonucleinsäure
EZM	extrazelluläre Matrix
FGR	fetale Wachstumsrestriktion
hCG	humanes Choriongonadotropin
hPL	humanes Plazenta-Lactogen
IGF	insulin-like growth factor, insulinähnlicher Wachstumsfaktor
IUGR	intrauterine Wachstumsrestriktion
MT	Metallothionein
nAChR	Acetylcholinrezeptor
OR	Odds-Ratio
PAK	Polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe
qPCR	quantitative Polymerase-Kettenreaktion
RNA	Ribonucleinsäure
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche

## Abbildungsverzeichnis

**Abb. 1: Durchschnittliches Gebäralter im jeweiligen Jahr** (1)

**Abb. 2: rauchender Anteil der Bevölkerung in Bezug auf Geschlecht** (2)

**Abb. 3: Prävalenz von Rauchen in der SS (%)** (3)

**Abb. 4: Schematischer Aufbau der Plazenta** (4)

**Abb. 5: Schematische Darstellung der PAK-Verarbeitung** (5)

**Abb. 6: Schematische Darstellung des Steroid-Stoffwechsels und dessen Enzyme** (6)

## Tabellenverzeichnis

**Tabelle 1: Geborene in Österreich nach mütterlichem Alter seit 2007 (7)**

**Tabelle 2: Raucherstatus der Frauen 2014 (8)**

# 1. Einführung

Diese Diplomarbeit beschäftigt sich mit dem Thema „Rauchen in der Schwangerschaft“ und untersucht, wie dies die Plazenta in ihrer Morphologie und Funktion verändert. Hierbei werde ich die Veränderungen in drei Kategorien unterteilen: In morphologische Veränderungen, Veränderungen, der Funktion der Plazenta, und Änderungen in der Genexpression.

## Zielsetzung

Rauchen in der Schwangerschaft hat negative Auswirkungen auf das Neugeborene. Aus heutiger Sicht kann davon ausgegangen werden, dass Rauchen in der Schwangerschaft einen starken und konsistenten negativen Einfluss auf das Geburtsgewicht, Plazenta-assoziierte Erkrankungen, Tot- und Frühgeburten, fetales Wachstum, plötzlichen Kindestot, Übergewicht im späteren Kindesalter, kongenitalen Spaltbildungen, Lungenfunktion, Asthma bronchiale, kardiovaskuläre Erkrankungen, sowie mentale Entwicklungsverzögerungen und Verhaltensauffälligkeiten hat. Obwohl es bereits eine ICD 10 Diagnose (P04.2) mit dem Titel „Fetusschädigung durch Tabakkonsum der Mutter“ gibt, fehlt dennoch eine - vergleichbar mit dem fetalen Alkoholsyndrom - genaue Angabe von Diagnosekriterien zur Benennung der verschiedenen schädigenden Auswirkungen des Tabakrauches als „fetales Tabaksyndrom“. (3) Da die Plazenta einerseits Entgiftungsfunktion innehat, andererseits das versorgende Organ für das Kind ist, soll in dieser Literaturstudie untersucht werden, wie sich die Plazenta durch das Rauchen in ihrer Morphologie, Entwicklung und Funktion verändert. Während verschiedene Verbindungen wie Alkohol, Nikotin, Kokain, Blei und andere gefährliche Luftschadstoffe gezeigt haben, dass sie die Plazenta durchqueren können und biochemische Änderungen sowie Änderungen in der Genexpression bewirken ist die Tabakexposition besonders wegen ihrer breiten Verwendung und Auswirkungen relevant. (9)

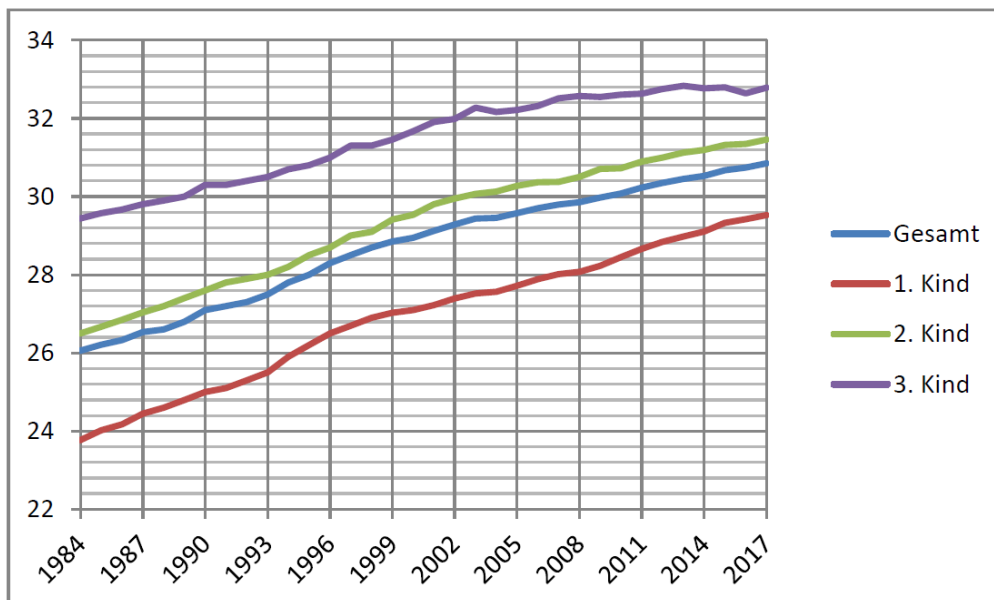
## Geburten in Österreich

Im Jahr 2016 gab es in Österreich 87.633 Lebendgeburten. Die meisten Kinder wurden von zwischen 30 und 35 Jahre alten Müttern geboren, insgesamt 29.782 oder 34%. Der zweitgrößte relative Anteil der Gebärenden waren 25-30 Jahre alten Mütter mit insgesamt 25.867 Lebendgeburten oder 29.5% der Geburten. Insgesamt fallen also beinahe zwei Drittel aller Geburten in diese Kategorien. Vom Rest verteilten sich insgesamt 14% auf unter fünfundzwanzigjährige Mütter, 18,3% auf Mütter zwischen 35 und 40 und nur 4% auf über 40-Jährige.

### Tabelle 1: Geborene in Österreich nach mütterlichem Alter seit 2007 (7)

Merkmale	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Lebendgeborene insgesamt	76250	77752	76344	78742	78109	78952	79330	81722	84381	87675	87633
je 1.000 der Bevölkerung	9,19	9,34	9,15	9,42	9,31	9,37	9,36	9,56	9,78	10,03	9,96
<b>Altersgruppen der Mütter</b>											
unter 15 Jahre	6	7	14	17	11	7	10	15	15	8	10
15 bis unter 20 Jahre	2717	2747	2537	2470	2178	2034	1872	1671	1698	1585	1465
20 bis unter 25 Jahre	13209	13145	12545	12453	11957	11477	11374	11305	11023	11422	10760
25 bis unter 30 Jahre	23409	24274	23683	24622	23975	24096	23699	24498	25040	25867	26134
30 bis unter 35 Jahre	22606	22707	22531	23599	24235	25359	26113	27622	28912	29844	29782
35 bis unter 40 Jahre	11806	12156	12196	12665	12689	12836	13033	13424	14284	15434	16048
40 bis unter 45 Jahre	2384	2573	2723	2761	2908	2958	3028	2996	3191	3291	3216
45 Jahre und älter	113	143	115	155	156	185	201	191	218	224	218
Ø Fertilitätsalter (alle Geburten)	29,36	29,49	29,68	29,83	30,02	30,19	30,32	30,42	30,57	30,63	30,72
Ø Fertilitätsalter (Erstgeburten)	27,65	27,76	27,97	28,22	28,46	28,67	28,81	28,95	29,16	29,24	29,32
Gesamtfertilitätsrate	1,39	1,42	1,40	1,44	1,43	1,44	1,44	1,46	1,49	1,53	1,52

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, ist die durchschnittliche Fertilitätsrate in den letzten 10 Jahren von 1,39 wieder auf 1,52 Kinder pro Frau gestiegen. Ebenfalls steigt das durchschnittliche Fertilitätsalter der Mütter auf alle Geburten bezogen. Von 2007 bis 2017 stieg es dabei von 29,4 auf 30,7 Jahre. In Abb. 1, die auf Daten von Statistik Austria beruht, wird dies auf einen größeren Zeitraum und im Detail dargestellt.



**Abb. 1: Durchschnittliches Gebäralter im jeweiligen Jahr (1)**

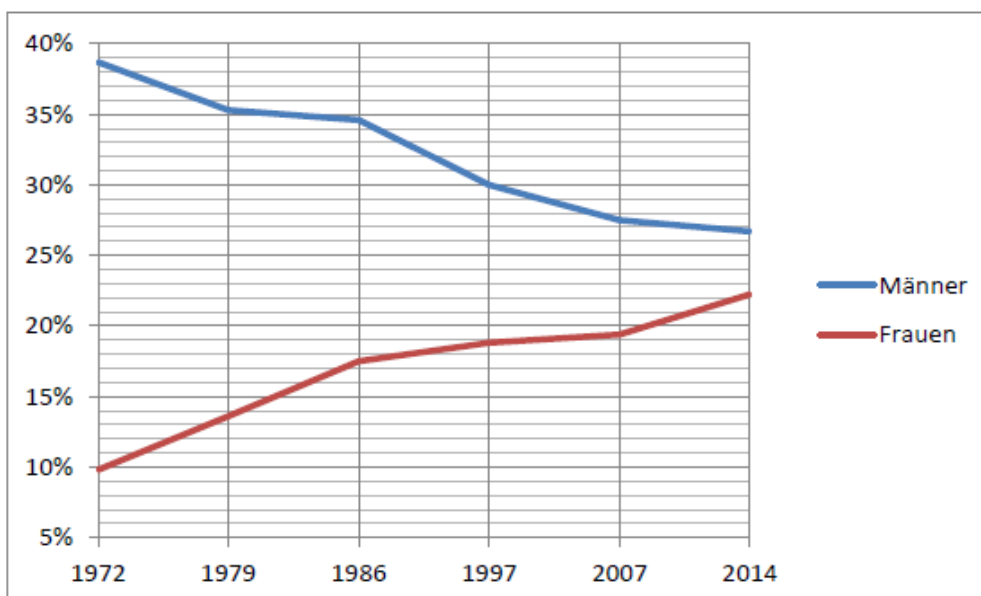
Wie sich erkennen lässt, steigt das Gebäralter kontinuierlich, wobei eine leichte Abflachung der Kurve erkennbar ist. Dies ist daher bedeutsam, da ein höheres mütterliches Alter allgemein

mit einem erhöhten Risiko in der Schwangerschaft korreliert werden kann. Ein Risikofaktor, der sich in der Kombination mit mütterlichem Tabakkonsum multiplizieren könnte.

Weiter lässt sich in der Grafik sehr gut darstellen, dass der Zeitraum mütterlichen Alters, in denen Kinder geboren wurden, merklich geschrumpft ist. Im Jahr 1984 lagen zwischen erstem und zweitem Kind im Schnitt 2,7 Jahre, zwischen zweitem und drittem nochmal 2,9 Jahre, also insgesamt 5,6 Jahre. Im Jahr 2017 ist diese Spanne auf 3,2 Jahre geschrumpft. Eine wahrscheinliche Erklärung sind veränderte Lebensumstände wie Ausbildungszeiten und, dass sich Frauen nicht mehrfach für Jahre im Beruf ausfallen wollen.

## Rauchen in Österreich im Zusammenhang mit Geburten

Tabak ist eine gesellschaftlich anerkannte und in Österreich weit verbreitete Droge. Ab dem Alter von 18 Jahren ist jeder berechtigt, sich Tabakwaren zu kaufen und diese zu konsumieren. In den meisten Lokalen stehen dafür extra Raucherabteile zur Verfügung und auch in öffentlichen Gebäuden, in denen das Rauchen gesetzlich untersagt ist, gibt es allgemein einen oder mehrere, meist überdachte, "Raucherhöfe". Obwohl mit Kampagnen auf die Gefahren des Rauchens aufmerksam gemacht werden will, zeigt sich im internationalen Vergleich mit anderen Ländern der ersten Welt, dass in Österreich nach wie vor überproportional viel geraucht wird. Während sich in den letzten 40 Jahren eine klare Abnahme des Raucher-Anteils bei den Männern zeigt, nimmt die Zahl der rauchenden Frauen immer weiter zu, wie in Abb. 2 dargestellt ist.



**Abb. 2: Rauchender Anteil der Bevölkerung in Bezug auf Geschlecht (2)**

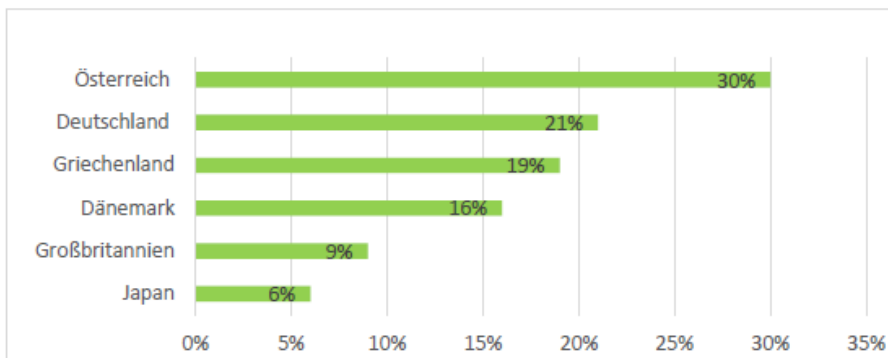
Im Jahr 2014 lag der Anteil der täglich rauchenden Frauen bei 22,2 Prozent, dies sind die derzeit aktuellsten Daten. (2) Wie aus Tabelle 2 allerdings hervorgeht, liegt der

durchschnittliche Prozentwert rauchender Frauen im Alter von 15 bis unter 60 Jahren bei durchschnittlich 27,5%, mit einer recht geringen Schwankungsbreite. Dies ist von besonderem Interesse, da diese Altersspanne annähernd vollständig das gebärfähige Alter einschließt, und somit der relative Anteil an Raucherinnen im Kontext mit Schwangerschaften und Geburten höher ist als einfach nur der Durchschnittswert des Geschlechts.

**Tabelle 2: Raucherstatus der Frauen 2014 (8)**

Merkmale	Insgesamt	Raucher (täglich)	Raucher (gelegentlich)	Ex-Raucher	Nichtraucher
	in 1.000	in %			
Frauen	3716,6	22,13	5,07	20,60	52,20
15 bis unter 60	2614,8	27,51	6,26	19,73	46,50
15 bis unter 30	764,2	27,82	7,63	10,55	54,00
30 bis unter 45	865,1	27,95	6,22	23,32	42,51
45 bis unter 60	985,5	26,89	5,24	23,69	44,18
60 und mehr	1101,8	9,36	2,25	22,65	65,73
60 bis unter 75	694,4	13,43	2,88	25,71	57,98
75 und mehr	407,4	2,43	1,18	17,45	78,94

Wie in Abb. 3 zu sehen ist, ist in Österreich die Rate der während der Schwangerschaft rauchenden Frauen sehr hoch.(3) Leider ist auch in der Originalquelle nicht beschrieben, wie sich diese Rate auf die verschiedenen Altersgruppen und Gesellschaftsschichten verteilt. Auf der Seite rauchfrei.at, welche von der niederösterreichischen Gebietskrankenkasse betrieben wird, wird jedoch beschrieben, dass es deutliche Unterschiede zwischen soziodemographischen Gruppen gibt. So sind Frauen mit einem niedrigeren Einkommen, wenig sozialer Unterstützung, einer niedrigeren formalen Bildung, einem jüngerem Alter, unzureichender Schwangerschaftsbetreuung, ohne Partner oder auch mit einem Partner, der raucht, eher prädestiniert, während der SS weiter zu rauchen.



**Abb. 3: Prävalenz von Rauchen in der SS (%) (3)**

Wie aus der 2014 durchgeführten Befragung des Rauchverhaltens hervorgeht, ist der prozentuelle Anteil rauchender Frauen im gebärfähigen Alter mit durchschnittlich 27.5% relativ konsistent. (Tab. 2) (8) Da wie bereits gesagt, keine objektiven Daten in Österreich vorliegen, kann jedoch nicht eindeutig gesagt werden, dass Kinder, die von Müttern einer gewissen Altersgruppe geboren wurden, wahrscheinlicher während der Schwangerschaft Tabak ausgesetzt wurden. Eine umfassende Studie in diesem Bereich wäre meiner Meinung nach definitiv von Bedeutung, um die tatsächliche Situation und bestehende Trends darlegen zu können. Mit den bekannten Zahlen lässt sich jedoch vermuten, dass im Jahr 2016 zwischen 4000 und 7500 geborene Kinder pränatal Tabak ausgesetzt waren.

## Passivrauchen

Ein weiterer Umstand, der beachtet werden sollte, stellt das Passivrauchen dar. Laut einer Umfrage von Statistik Austria aus dem Jahr 2014 sind laut eigenen Angaben 15,8% aller Frauen zwischen 15 und 60 Jahren täglich eine Stunde oder mehr in einem Innenraum Tabakrauch ausgesetzt. Zusätzlich gaben weitere 12,1% an, weniger als eine Stunde pro Tag Tabakrauch ausgesetzt zu sein. (10) Leider geht aus dieser Befragung nicht hervor, wie viele dieser Frauen selbst rauchen und daher sowieso einer Belastung ausgesetzt sind. In Österreich gibt es derzeit kein allgemein gültiges Rauchverbot in Lokalen, stattdessen gibt es in den meisten Lokalen Raucher- sowie Nichtraucherbereiche. Jedoch zeigt sich aus Forschungsberichten, dass die Bestimmungen für den Schutz von Nichtrauchern oft nicht eingehalten werden bzw. die Messwerte in den Nichtraucherbereichen oft überschritten werden. Auch ist es oft notwendig, den Raucherbereich zu durchqueren um in den Nichtraucherbereich zu kommen. (11,12)

Um die Belastung schwangerer Frauen einzugrenzen ist in Österreich im Mutterschutzgesetz §4 Abs. 2 Z. 4 verankert, dass schwangere Frauen am Arbeitsplatz nicht Tabakrauch ausgesetzt sein dürfen. In verschiedenen Foren lassen sich jedoch viele Erfahrungsberichte finden, nach denen gerade in der Gastronomie diese Vorgabe oft nicht gänzlich eingehalten wird. Natürlich sind diese nicht verifizierbar und lassen sich auch nicht verallgemeinern. Trotzdem sollten diese Berichte Anlass geben, aus diesem Bereich mehr anonyme und statistisch verwertbare Daten zu erheben.

## Erwartungen

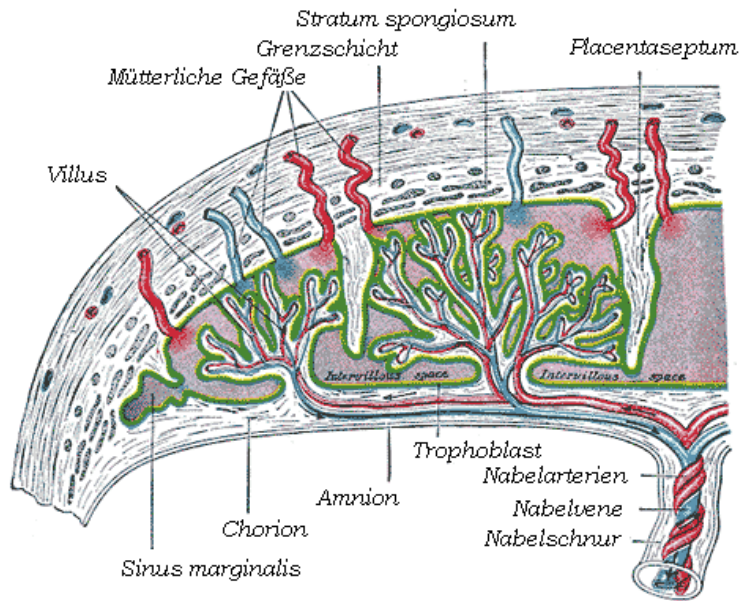
Durch das Rauchen in der Schwangerschaft ist zu erwarten, dass sich die Morphologie verändert, sodass für den heranwachsenden Embryo/Fetus andere bzw. schlechtere Bedingungen gegeben sind. Von Interesse ist, zu wissen, welche Veränderungen dies sind und wieso genau diese passieren. Etwa jede vierte Frau raucht trotz bestehender

Schwangerschaft weiter. Um die Vorgänge der intrauterinen Schädigungen des Kindes nachvollziehen zu können, ist es essenziell die Auswirkungen auf die Plazenta als Bindeglied zwischen Frau und Kind zu kennen und zu verstehen.

## Die gesunde Plazenta

Die Plazenta, auch Mutterkuchen genannt, entwickelt sich mit Beginn der Schwangerschaft in der Gebärmutter und ist für die Versorgung des Embryos und später des Fetus mit Nährstoffen und für den Abtransport von Abfallprodukten zuständig. Sie ist ein scheibenförmiges Organ von 2-4 cm Dicke und 20 cm Durchmesser und einem Gewicht von 500g bis 600g bei Geburt und liegt im Fundus des Uterus.

Die Plazenta wird bei der Einnistung (Nidation) der Keimanlage in die mütterliche Gebärmutterwand gebildet. Sie entsteht zum einen aus embryonalen Zellen, den Trophoblasten und zum anderen aus Zellen der Gebärmutterwand, also einem mütterlichen Anteil. Zwischen dem fetalen Anteil und dem mütterlichen Anteil befindet sich der intervillöse Raum, in dem das mütterliche Blut zirkuliert. (siehe Abb. 4) Das maternale Blut tritt aus den Gefäßen der Gebärmutterwand, den ca. 70 Spiralarterien, in die intervillösen Räume der Plazenta aus und umspült dort die Plazentazotten. Der intervillöse Raum hat ein Fassungsvermögen von 150 – 200 ml, welches sich 3 bis 4 mal pro Minute mit frischem, maternalem Blut erneuert. Das Blut fließt über Venen der Basalplatte wieder zurück in den mütterlichen Kreislauf. Die Plazenta wird durch Septen in 15 bis 20 Untereinheiten, den sogenannten Kotyledonen unterteilt. In diese Kotyledonen, die einen Durchmesser von 2-4cm aufweisen, sprießen von der fetalen Seite aus baumartig ein und sind unterteilbar in primäre Zotten und ihre Verästelungen, den sekundären und tertiären Zotten, in deren Inneren sich die fetoplazentaren Blutgefäße befinden. Über die Oberfläche der Zotten, die im Normalfall zwischen 10 und 15m<sup>2</sup> ausmacht, findet der Stoff- und Gasaustausch statt. Ein direkter Kontakt von mütterlichem und fetalem Blut findet daher dabei nicht statt. Dies bezeichnet man auch als die Plazentaschranke. Neben der Versorgung und Entgiftung des Fetus sowie der Trennung von Mutter und Kind, hat die Plazenta noch andere Funktionen: Die Produktion verschiedener Hormone sowie die Durchgängigkeit für IgG-Immunglobuline, die zur Immunabwehr auch noch in den ersten 6 Monaten nach Geburt, bevor das Kind ausreichend eigene Immunglobuline bildet, lebenswichtig sind.



**Abb. 4: Schematischer Aufbau der Plazenta(4)**

### Plazentaschranke

Die beim Menschen einschichtige Barriere zwischen Mutter und Fetus wird vom Syncytiotrophoblast gebildet. Dies ist ein Syncytium, welches durch Fusion von proliferierenden Zytotrophoblasten entsteht. Diese Schicht reguliert den Stofftransport zwischen Mutter und Kind. Unterhalb des Syncytiums liegen die plazentaren Blutgefäße, die sich zur Nabelschnur vereinen und zum Fetus führen. Bis zum 4. Monat besteht sie aus dem Endothel und der Basalmembran der fetalen Blutgefäße, dem Bindegewebe, und den Syncytiotrophoblasten. Beim Stoffaustausch spielen die Diffusion, und auch erleichterte Diffusion, sowie der aktive Transport, die Diapedese und die Pinozytose eine Rolle. Über Diffusion gelangen Sauerstoff, Wasser und Vitamine in den Fetus. Jedoch können auch Alkohol, Medikamente, Drogen und andere Noxen einfach über Diffusion die Plazentaschranke passieren. Andere Stoffe passieren die Plazenta durch erleichterte Diffusion und aktive Transportprozesse wie Elektrolyte, Aminosäuren und Glukose.

### Hormonproduktion:

In der Plazenta werden 4 verschiedene Hormone gebildet.

- 1. Humanes Choriongonadotrophin, hCG:** Dieses Hormon wird von den Zytotrophoblasten und dem Synzytiotrophoblasten der Plazenta von Anfang an gebildet und erhält den Copus luteum. Dieser "Gelbkörper", der aus dem gesprungenem Follikel im Ovar entsteht, produziert in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft die notwendigen Östrogene und Progesteron um die Schwangerschaft zu erhalten. Nach dieser Zeit geht die hCG-Produktion zurück, es

kommt zur Involution des Corpus luteum und die Plazenta übernimmt selbst die Produktion von Progesteron und Östrogenen.

**2. Progesteron & 3. Östrogene:** wirken schwangerschaftserhaltend und bewirken eine Suppression der Hypophyse und verhindern damit eine Follikelreifung in der Schwangerschaft.

**4. Humanes-Plazenta-Lactogen (hPL):** auch humanes Chorion-Somatomammotropin genannt, ist das plazentare Wachstumshormon zur Entwicklung der Mamma und Vorbereitung auf die Laktation, außerdem ist es ein Insulin-Antagonist.

## Die Wirkung von Nikotin

Nikotin ist ein natürliches, in den Blättern der Tabakpflanze vorkommendes Alkaloid. Eine Zigarette enthält bis zu 13 mg Nikotin, davon werden beim Rauchen zwischen 1 und 2 mg pro Zigarette aufgenommen. Nikotin erreicht innerhalb von wenigen Sekunden nach dem Einatmen das Gehirn, wo es seine Wirkung entfaltet. Dort wirkt es über Nikotin-Acetylcholinrezeptoren (nAChRs). Es regt beispielsweise eine Steigerung der Dopamin-Produktion an, was mit einem unmittelbaren Wohlgefühl bzw. dem Gefühl von Beruhigung einher geht. Außerdem wirkt es anregend auf Hirnareale, die für Wachheit und die Steigerung der Aufmerksamkeitsleistung zuständig sind. (13)

Nikotin aktiviert die sympathischen und parasymphatischen Fasern des Nervensystems. Durch die Anregung des Parasympathikus kommt es zu einer Steigerung der Magensaftproduktion, sowie einer verstärkten Darmtätigkeit und damit zur Anregung der Verdauung, die Aktivierung des Sympathikus führt zur Freisetzung von Adrenalin und damit zu einer Steigerung der Herzfrequenz sowie einer Erhöhung der Atemfrequenz und dem gesteigerten Abbau von Fetten und Glykogen. Dadurch wird auch die zu sich genommene Nahrung schneller verstoffwechselt, was einen erhöhten Energieumsatz zur Folge hat. (13)

Durch die vom Nikotin angestoßene Freisetzung von ADH, dem anti-diuretischen Hormon, oder auch Vasopressin, verengen sich die Blutgefäße, was in der Folge zum Ansteigen des Blutdrucks beiträgt. Weiterhin wirkt ADH antidiuretisch, vermindert also die Harnproduktion und den Harndrang. Nikotin fördert außerdem die Blutgerinnungsneigung, wodurch sich die Gefahr von Thrombosen erhöht. (13)

Nachdem es seine Wirkung entfaltet hat, wird das Nikotin über die Leber abgebaut, indem Nikotin zu Cotinin oxidiert und dies schließlich über die Blase ausgeschieden wird. Die Halbwertszeit des Nikotins im Körper beträgt etwa 2 Stunden. (13)

Nikotin hat einen nicht unerheblichen Einfluss auf die fetale Entwicklung, da es die Plazentaschranke ungehindert überqueren kann. Es wird u.a. in der fetalen Lunge gespeichert, Spitzenkonzentrationen von Nikotin im Fetus entstehen 15-30 Minuten nach Zigarettenkonsum. Teilweise scheidet der Fetus das aufgenommene Nikotin in die Amnionflüssigkeit aus, wo es ebenfalls akkumuliert und höhere Konzentrationen als im maternalen Blut erreicht. Neben den schädigenden Effekten des Nikotins sind auch für andere Bestandteile des Tabakrauches (Zyanide, Sulfide, Cadmium, CO, oxidative Produkte, Benzpyrene etc.) zytotoxische Effekte und direkte Wirkungen auf die fetoplazentare Einheit bekannt.(3)

## 2. Methoden

Diese Arbeit stellt eine Zusammenfassung bereits publizierter Ergebnisse dar. Die Informationen die in dieser Arbeit zusammengefasst und aufbereitet werden, wurden aus dem Pubmed Archiv unter den Suchkriterien "*Smoking in pregnancy*" *placenta*, "*placental morphology*" *AND* *smoking* und "*placental gene expression*" *AND* *smoking* gefunden. Diese Suche ergab insgesamt 48 Studien, die Älteste davon aus dem Jahr 1971, die jüngste von 2018. Die damit gefundenen Studien stellten die Basis dieser Arbeit dar, die durch weitere, zu spezifischen Themenbereichen gesuchten Studien, ergänzt werden.

Als weitere Literatur wurden verschiedene Bücher und Wissenschaftliche Magazine der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz herangezogen.

## 3. Resultate

### 3.1 Morphologische Veränderungen

In diesem Kapitel werden morphologische Unterschiede in der Plazenta von Raucherinnen beschrieben. Rauchen während der Schwangerschaft ist mit einem erhöhten Risiko für Störungen der Entwicklung der Plazenta verbunden. Dies kann zu makro- und mikroskopischen Veränderungen der Plazentamorphologie führen. (14) Zu den mikroskopischen Veränderungen gehört unter anderem die Degeneration der Zytotrophoblasten, sowie die Hyperplasie dieser, fokale syncytiale Nekroseareale, eine Zunahme der Dicke der Basalmembran, eine Abnahme der Dichte der Blutgefäße in den Zotten, sowie ein erhöhter Kollagengehalt im Parenchym der Plazentazotten. Im Vergleich waren die Plazenten von Müttern, die nur wenige Wochen vor der Befruchtung mit dem Rauchen aufhörten, gegenüber Plazenten von Müttern, die niemals rauchten nicht zu unterscheiden. (15)

Zu den makroskopischen Veränderungen gehören vor allem ein erhöhtes Gewicht und Volumen, die Lageanomalien und die vorzeitige Plazentaablösung.

### **Makroskopische Veränderungen**

#### *Veränderungen des intervillösen Raumes und des Gewichts*

Ab dem neunten Tag der Schwangerschaft beginnt die Bildung des intervillösen Raumes. Durch die Trophoblasteninvasion kommt es zur Lakunenbildung, in welche mütterliches Blut einzusickern beginnt. Durch die fortschreitende Proliferation der Zytotrophoblasten entstehen die Primärzotten, durch einwachsendes Mesenchym aus diesen die Sekundär- und am Ende der dritten Woche durch Einsprossen von Kapillaren schließlich die Tertiärzotten. Um den 21. Tag beginnt in den Zotten die embryonale Blutzirkulation. Zwischen dem mütterlichen Blut in den Lakunen und dem embryonalen Blut in den Kapillaren besteht nun nur noch eine wenige Zellen dicke Schicht, bestehend aus Syncytiotrophoblasten, trophoblastärer bzw. endothelialer Basalmembran und embryonalem Kapillarendothel. Diese Membran hat zum Zeitpunkt der Geburt eine Fläche zwischen 10 und 15m<sup>2</sup>. Sämtlicher Stoff- und Gasaustausch zwischen Mutter und Embryo beziehungsweise Fetus findet darüber statt, somit ist sie für den Fetus absolut lebensnotwendig.

Durch mütterlichen Tabakkonsum direkt induziert, lassen sich in dieser physiologischen Einheit mehrere Veränderungen nachweisen. Andere Veränderungen entstehen wahrscheinlich sekundär, etwa durch vasokonstriktorische Eigenschaften der verschiedenen

Bestandteile von Tabakrauch, so lassen sich auch Veränderungen feststellen, die durch reduzierte Perfusion ausgelöst werden könnten. (14)

Eine Reihe von Studien konnte zeigen, dass das intervillöse Volumen bei rauchenden Müttern erhöht ist. (14,16,17) Laut Heidari et al. steigt das durchschnittliche Volumen von 160 mm<sup>3</sup> auf 252mm<sup>3</sup>. (16) Eine Zunahme dieses Volumens könnte ein Mechanismus sein, der einer reduzierten Sauerstoffdiffusion durch die Plazenta in der Rauchergruppe entgegenwirkt, indem die Oberfläche der Zotten für einen ausreichenden Gastransport erhöht wird. (14) Gleichwohl ist die Plazenta zum Zeitpunkt der Geburt insgesamt schwerer, in der Studie von Heidari et al. stieg dieses im Schnitt von 455g auf 610g an. Die Größe der Plazenta hat einen direkten Einfluss auf die Nährstoffversorgung des Fetus, und ein erhöhtes Volumen sowie Gewicht sind ebenfalls als Reaktion auf eine Unterversorgung von diesem anzusehen. (16) Insgesamt wird angenommen, dass ein erhöhtes intervillöses Volumen und ein erhöhtes Gewicht der Plazenta miteinander korrelieren. (17) Jedoch existieren auch andere Studien, in denen das Gewicht der Plazenten bei Raucherinnen reduziert ist. (18)

### **Vorzeitige Plazentalösung**

Die vorzeitige Plazentalösung, oder abruptio placentae (ICD-10: O45), bezeichnet jede vollständige oder teilweise Ablösung der normal sitzenden Plazenta vor der Geburt. Dadurch kann eine adäquate Perfusion des intervillösen Raumes und damit eine Versorgung des Fetus nicht mehr gewährleistet werden. Diese Ablösung kann teilweise oder vollständig geschehen und auch gedeckt sein. Üblicherweise kommt es zu einer mitunter starken und sehr schmerzhaften Blutung, bei der die Mütter unter Umständen in einen hämorrhagischen Schock fallen können. Bei einer gedeckten Ablösung haftet die Plazenta am Rand noch am Uterus an während sich zwischen den Schichten ein Hämatom ausbildet. Dadurch kommt es zu keiner äußerlich sichtbaren Blutung, wodurch die Plazentalösung schwer zu erkennen ist. Sie ist zwar eine seltene Schwangerschaftskomplikation, weist aber unter allen die höchste perinatale kindliche Mortalität auf. Die Häufigkeit beträgt ca. 0,2 % bis 1,1% aller Geburten. Risikofaktoren für die vorzeitige Ablösung sind unter anderem Multiparitäten, Mehrlingsschwangerschaften, Bluthochdruck, besonders im Rahmen einer Präeklampsie, und auch ein positiver Raucherstatus der Schwangeren.

Das erhöhte Risiko von Raucherinnen ist gut protokolliert. Mehrere Studien in den USA beschäftigten sich mit dem Thema und zeigten ein relatives Risiko von 1,44 bis 1,91 (19) und 1,4 bis 2,4-fach (20) gegenüber Nichtraucherinnen. Von besonderem Interesse ist eine retrospektive Studie aus Missouri, bei der mehr als 1,2 Millionen Schwangere einbezogen wurden. (21) Eine vorzeitige Plazentalösung trat bei 1,3% der Raucherinnen auf, während dies bei Nichtraucherinnen bei 0,7% der Fall war. Das für sozioökonomische Faktoren adjustierte Risiko stieg mit der Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten signifikant an. Bei Frauen, die

weniger als 10 Zigaretten am Tag rauchten, zeigte sich eine OR von 1,54, zwischen 10 und 19 Zigaretten eine OR von 1,63 und ab 20 Zigaretten am Tag eine OR von 1,87.

### **Placenta Praevia**

Der Begriff Placenta Praevia bezeichnet eine Lageanomalie der Plazenta. Dabei liegt die Plazenta nicht, wie üblich, fundusnahe, sondern im unteren Uterussegment, nahe des Isthmus Uteri. Dadurch verschließt die Plazenta teilweise oder absolut den inneren Muttermund, wodurch eine vaginale Entbindung in den meisten Fällen nicht mehr möglich ist und ein Kaiserschnitt durchgeführt werden muss. Je nach Ausbreitung unterscheidet man die Plazenta Praevia totalis, bei der der innere Muttermund vollständig verdeckt ist, die Plazenta Praevia partialis, bei der er teilweise verdeckt ist und die Plazenta Praevia marginalis. Bei der letzten ist der Muttermund nicht verdeckt, die Plazenta liegt jedoch am Rand an. Eine weitere Fehllage der Plazenta ist der sogenannte tiefe Sitz, bei der die Plazenta zwar tiefer liegt als gewöhnlich, den Muttermund jedoch nicht erreicht.

Die Hauptkomplikation der Plazenta Praevia ist eine schmerzlose Blutung, die vorwiegend im dritten Trimenon auftritt. Durch Uteruskontraktionen kommt es zur Dehnung des unteren Uterussegmentes, durch die Scherkräfte auf die Insertionsfläche wirken. Dadurch kommt es zum Einreißen des Intervillösen Raumes und zur Ablösung der Plazenta in diesem Bereich.

Die Häufigkeit der Plazenta Praevia beträgt 1:200 Geburten. Häufige Ursache ist eine bestehende Vorschädigung des Endometriums, so tritt sie besonders häufig nach Kürettagen, nach Sectio, bei Multiparität, Mehrlingsschwangerschaften und auch bei Raucherinnen auf.

Eine Metaanalyse von 6 Studien aus dem Zeitraum von 1986-1994 ergab ein adjustiertes Risiko von 1,58 (95% CI 1,04-2,12) für Placenta Praevia bei Raucherinnen gegenüber Nichtraucherinnen. (22) Ein späterer Review aus dem Jahr 2009 dagegen zeigt eine Spanne der beobachteten OR von 1,5-3,0 gegenüber Nichtraucherinnen (20). Die selbe retrospektive Studie aus Missouri zeigte, dass das Risiko mit der Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten von 1,5 bis bei >19 Zigaretten pro Tag auf eine OR von 1,7 ansteigt. (21)

## **Mikroskopische Veränderungen**

### **Veränderungen der Zotten und der fetalen Kapillaren**

Zu den charakteristischen mikroskopischen Merkmalen zählen die Verdickung der trophoblastischen Basalmembran, ein Anstieg des Kollagengehalts des villösen Mesenchyms, (18,23) eine Abnahme der Vaskularisation und ein ausgeprägtes Intimalödem in den villösen Arteriolen. (18) Bereits in der frühen Schwangerschaft, zwischen der neunten und vierzehnten

Woche, zeigt sich eine signifikante Verdickung der villösen Membran und der Trophoblastenschicht. Zum selben Zeitpunkt lassen sich auch bereits vermehrt syncytiotrophoblastäre Nekroseareale in den Plazenten darstellen. Diese Veränderungen verstärken wahrscheinlich die verminderte Sauerstoffperfusion. (24) In den Plazentazotten zeigt sich außerdem ein erhöhter Kollagengehalt im Parenchym. Durch immunhistochemische Verfahren konnte gezeigt werden, dass in den Plazenten rauchender Mütter eine niedrigere Proliferationsrate der Zytotrophoblasten vorliegt. (14) Auch die fetalen Blutgefäße in den Zotten zeigen bei rauchenden Müttern Unterschiede. So ist die relative Dichte an Blutgefäßen in den Zotten laut Bush et al. um ca. 25% verringert. Jedoch zeigen die Blutgefäße ein erhöhtes Verhältnis von Oberfläche zu Volumen. (17) Pfarrer et al. beschrieben bereits 1999 eine adaptierte Angiogenese in den Plazenten rauchender Mütter. Sie fanden die Blutgefäße in den Zotten als verzweigter, ein Befund der sich mit dem bereits beschriebenen erhöhten Verhältnis von Oberfläche zu Volumen in Einklang bringen lässt. (25) Sie unterteilten dabei einen kompakten Typ, mit vielen dicht gepackten Blutgefäßen und einen elongierten Typ. Leider hatte diese Studie mit nur vier rauchenden Müttern und vier Müttern in der Vergleichsgruppe eine geringe Fallzahl.

## 3.2 Störungen der Plazentafunktion

Es kann von einer Vielzahl von direkten und indirekten Wirkungen des Tabakrauches auf die Plazenta und den Fetus ausgegangen werden. Die Hautaufgaben der Plazenta bestehen in der Versorgung des Fetus mit Sauerstoff, dem Schutz vor schädlichen Stoffen durch die Plazentaschranke und der endokrinen Funktion. In diesem Kapitel wird auf durch mütterliches Rauchen induzierte Veränderungen in diesen Funktionen eingegangen.

### **Die Versorgung mit Sauerstoff**

Mütterliches Rauchen führt bereits in der Frühschwangerschaft zu einer Verdickung der Basalmembran des Syncytiotrophoblasten, zu einer Vermehrung des Kollagengehalts der mesenchymalen Zotten und einer Einschränkung der Gefäßbildung. (3) Diese Veränderungen können mitunter für die verminderte Sauerstoffversorgung des Fetus verantwortlich sein. So besteht im fetalen Kreislauf von rauchenden Müttern ein höherer Hämatokrit als bei nicht rauchenden Müttern, was ein Zeichen für hypoxischen Stress darstellt. (17) Die Vergrößerung des intervillösen Volumens und Erhöhung der Austauschfläche ist wahrscheinlich ein kompensatorischer Mechanismus um die Hypoxie auszugleichen. (14,16,17)

### **Einschränkung der Mitochondrien**

Es ist bereits bekannt, dass die Verwendung von Tabak die mitochondriale Atmungsfunktion in Kardiomyozyten und Lungengewebe verändert. Im Vergleich zu Nichtrauchern wurde in plazentalen Mitochondrien von Rauchern eine Verringerung der enzymatischen Aktivität des Komplex-III, einem mitochondrialen Membran-gebundenen Cytochrom-bc1-Protonenpumpenkomplexes, von etwa 30% nachgewiesen. Die enzymatische Aktivität des Komplex-III sinkt mit der steigenden Anzahl der täglich konsumierten Zigaretten, was darauf hindeutet, dass das Rauchen von Müttern mit einer mitochondrialen Dysfunktion der Plazenta in Verbindung steht, die zu einem eingeschränkten fetalen Wachstum beitragen kann, da den Zellen weniger Energie zur Verfügung steht. (26)

### **Die Plazentaschranke**

Die Plazentaschranke stellt eine Filtermembran dar, die fetales und maternales Blut trennt und den Übertritt von verschiedenen im Blut gelösten Substanzen ermöglicht oder verhindert. Auch diese Funktionen werden durch mütterliches Rauchen verändert.

So ist die Aufnahme aktiver Aminosäuren (AA) durch Plazentazotten ist bei rauchenden Müttern bekanntermaßen verringert. Das Nikotin bindet an die Acetylcholin-Bindungsstellen der alpha-Untereinheiten von nicotinischen Acetylcholinrezeptoren (nAChR). Es wird vermutet, dass ACh ein wichtiges plazentales Signalmolekül ist, das durch Stimulation von

nAChR die Aufnahme von Nährstoffen, den Blutfluss und das Flüssigkeitsvolumen im villösen Raum sowie die Gefäßbildung während der Plazentaentwicklung steuert. Die chronische Stimulierung von nAChR durch Nikotin kann zu einer unausgeglichene Aktivierung des Rezeptors oder einer funktionellen Desensibilisierung, und in weiterer Folge zu den bekannten pathologischen Wirkungen des Rauchens führen. (18)

### **Bindung von Metallionen**

Das metallbindende Protein Metallothionein (MT) ist am Schutz menschlicher Trophoblastenzellen vor durch Schwermetalle und oxidativem Stress induzierter Apoptose beteiligt. Im Vergleich zu Nichtraucherinnen lassen sich in Plazenten von Raucherinnen höhere MT-Konzentrationen finden, vermutlich um Cadmiumionen zu binden, die in Plazenten, die dem mütterlichen Rauchen ausgesetzt sind, vermehrt vorhanden sind. Cadmium ist ebenfalls ein Hauptbestandteil von Tabakrauch, der die Plazenta leicht passieren kann und wurde als endokriner Disruptor mit einer Vielzahl schädlicher Auswirkungen auf die Fortpflanzung von Säugetieren identifiziert

MTs sind möglicherweise auch an der Aufnahme, dem Transport und der Regulation des physiologischen Metallions Zink beteiligt. Im Gegensatz zu Cadmium wird das meiste plazentare Zink an nicht MTs gebunden, obwohl bei Rauchern theoretisch doppelt so viele Zinkionen an MT gebunden sein könnten. Dies kann die Übertragung von Zink auf den Fetus reduzieren und zu nachteiligen Auswirkungen auf das Wachstum und die Entwicklung des Fetus beitragen. (18)

### **Endokrinologische Faktoren**

Die Plazenta produziert selbst eine Vielzahl von Hormonen, die für den Erhalt der Schwangerschaft und das Wachstum des Fetus wichtig sind. Einige Vermutungen, dass mütterliches Rauchen durch Induktion der Expression der Enzyme der Cytochrom P-450-Familie einen Einfluss auf die Metabolisierung von Steroiden Einfluss konnte bereits ausgeschlossen werden. (6) In anderen Hormonen zeigten sich jedoch Veränderungen in dem Ausmaß ihrer Expression und ihrer Blutwerte.

### **IGF**

IGFs oder insulin-like growth factors, zu Deutsch insulinähnliche Wachstumsfaktoren, sind Hormone, die eine große molekulare Ähnlichkeit zu Insulin aufweisen und als Wachstumshormone, also als Mediatoren zum Wachstum und zur Zelldifferenzierung wirken. Sie werden in der Leber, aber auch in anderen adulten und fetalen Geweben, sowie in der Plazenta gebildet. IGFs lassen sich in zwei Wachstumsfaktoren, in IGF-1 und IGF-2 unterteilen.

IGF-1 wird als Hauptregulator für das fetale Wachstum angesehen, da es die Glukoseverteilung sowie andere Substratversorgung und die Teilung von Fettzellen reguliert. IGF-1 stimuliert auch die Proliferation und Differenzierung von Chondrozyten, erhöht die Produktion mehrerer Knochenmatrixproteine und verringert den Kollagenabbau in Osteoblasten.

IGF-2 scheint für die frühe Zellentwicklung, also eventuell in der Fetalphase, eine wichtige Rolle zu spielen. Es wird vermutet, dass die direkte Auswirkung dieses Faktors auf die Embryonalentwicklung die Stimulierung des Wachstums durch Förderung der strukturellen und funktionellen Kapazität der Plazenta ist. (27)

In einer Studie von Chelchowska et al. von 2014, wurden bei rauchenden und nichtrauchenden Müttern im ersten Trimester der Schwangerschaft u.a. die Werte von IGF-1 und IGF-2 aus maternalem Blut bestimmt. Sowohl IGF-1 als auch IGF-2 zeigten sich bei rauchenden Müttern signifikant erniedrigt. (27) Fleisch et al. untersuchten ebenso die Werte von IGF-1 und IGF-2, allerdings in fetalem Blut, welches zum Zeitpunkt der Geburt aus den Nabelschnurvenen gewonnen wurde. (28) Auch hier zeigten sich signifikant erniedrigte Werte von IGF-1, jedoch nicht von IGF-2. Durch mütterliches Rauchen ausgelöste, erniedrigte IGF-1 Werte lassen sich eindeutig mit vermindertem fetalem Wachstum korrelieren und scheinen einer der Hauptfaktoren für IUGR zu sein.

Eine Studie von Demendi et al. untersuchte die tatsächliche Expression des *IGF-1* und *IGF-2-Gen* in plazentarem Gewebe bei reif geborenen Kindern gegenüber Frühgeburten. Bei Frühgeburten zeigte sich die Expression von *IGF-1* statistisch signifikant verringert. Diese Studie beschäftigte sich auch mit dem Einfluss äußerer Faktoren zu Frühgeburlichkeit. Einer der Hauptfaktoren dazu war mütterliches Rauchen in der Schwangerschaft, die relative Anzahl von rauchenden Müttern war in dieser Gruppe um ein Vielfaches höher als in der Vergleichsgruppe. Auch wenn sie die Expression von *IGF-1* nicht direkt mit dem Raucherstatus verglichen, legen sie doch nahe, dass ein Zusammenhang bestehen könnte. (29)

### 3.3 Veränderungen in der Genexpression

Die humane Plazenta als Organ exprimiert über 12,000 Gene. (30) Studien untersuchten sowohl die veränderte Genexpression in Plazenten von Raucherinnen, als auch die Auswirkung auf das Epigenom der Plazenta. Epigenetik beschreibt die Regulation von Genexpression über das ganze Genom. Diese Veränderung geschieht im Allgemeinen durch DNA-Methylierung von CpG-Dinukleotiden, durch Histonmodifikationen oder durch micro-RNAs. Unter diesen Mechanismen ist die DNA-Methylierung eine sehr langfristige Veränderung und kann bei der Zellteilung auch auf die Tochterzellen und auch auf die nächste Generation weitergegeben werden. Die CpG-Basenpaare, die methyliert werden, finden sich häufig in den Promoterregionen von Genen. Der Promotor ist dabei der Abschnitt der DNA, der die Genexpression reguliert. Eine vermehrte DNA-Methylierung korreliert dabei mit einer verminderten Genexpression. DNA-Methylierung wird durch Lebensweise und Umweltfaktoren verändert und stellt damit eine Adaption unseres genetischen Phänotyps an unsere Umwelt dar. Durch die Weitergabe der DNA-Methylierung an Tochterzellen, führt Rauchen in der Schwangerschaft zu epigenetischen Veränderungen im, nicht nur im Plazentagewebe, sondern auch im Fetus.

Eine Studie am Institut für Hämatologie in Prag an 76 Plazenten (davon 64 von Nichtraucherinnen, 12 von Raucherinnen) zeigte, dass in den Plazenten rauchender Mütter die Expression von 241 Genen signifikant verändert war. Dabei wurden 178 Gene hochreguliert und 63 vermindert exprimiert.(31) Verstärkt wurden dabei vor allem:

Xenobiotica metabolisierende Enzyme:	<i>CYP1A1, CYP1B1, CYB5A</i> und <i>COX412</i>
Kollagene:	<i>COL6A3, COL1A1, COL1A2, COL6A1, COL3A1, COL4A1, COL5A1</i> und <i>COL6A2</i>
Extrazellulär-Matrix-Bestandteile:	<i>EFEMP1, MXRA5, SPON1, EFEMP2</i> und <i>FRAS1</i>
Blutgerinnungs-Gene:	<i>F5, F13A1</i>
Endothel spezifische Gene:	<i>EDG2, EDNRA, LIPG, LYVE1</i> und <i>PECAM1</i>
Blutgefäß-spezifische Gene:	<i>CTHRC1, AGTR1</i>
Inflammatorische Gene:	<i>PLA2G5, AFAP1L2</i> und <i>IL33</i>

Im Kontrast dazu wurden die größten Reduktionen bei Genen gefunden, die mit folgenden Zellen/Funktionen im Zusammenhang stehen:

Adipozyten:	<i>LEP, LPL</i>
Anionentransport	<i>SLCO4A1, SLC39A6</i> und <i>SLC7A1</i>
Polyaminbiosynthese	<i>AMD1</i>
Schwangerschaftserhalt:	<i>PROCR</i>
DNA Schädigung:	<i>NEK11</i>

Die funktionelle Analyse von unterschiedlich exprimierten Genen in Plazenten von Raucherinnen ergab mehrere biologische Prozesse, an denen die Gene beteiligt sind. Die Prozesse bezogen sich hauptsächlich auf Entwicklung, Metabolismus, Ionentransport und Adhäsion. (31) Unter Verwendung der KEGG-Datenbank wurden Signalwege analysiert, die von Tabakrauch betroffen sein könnten. Dabei wurde eine signifikante Anreicherung der Gene in Pfaden ermittelt, die Zellkommunikation, extrazelluläre Matrix (EZM) - Rezeptorwechselwirkungen, fokale Adhäsion und Aminosäurestoffwechsel umfassen. (31)

Eine Analyse der Promotor-Methylierung der Plazentazellen in Korrelation mit der Genexpression im genomweiten Maßstab, die vom Department of Obstetrics and Gynecology am College of Medicine in Houston durchgeführt wurde, zeigte ein noch höheres Ergebnis. Sie zeigte, dass die Expression von 623 Genen und die Methylierung von 1024 CpG Dinukleotiden durch Rauchen in der Schwangerschaft signifikant verändert ist. Bei diesem Ergebnis wurden besonders zelluläre Funktionen der bekannten Tabakwirkungen berücksichtigt. Sie umfassen die oxidative Phosphorylierung, mitochondriale Dysfunktion, HIF1 $\alpha$ -Signaltransduktion sowie Zelltod, Morphologie und Zell-zu-Zell Signaltransduktion. (9)

Im Folgenden Abschnitt werden einige Gene, die in der Plazenta von Raucherinnen unterschiedlich exprimiert sind, näher beschrieben und die Folgen sowie die Zusammenhänge mit der Morphologie diskutiert.

## Xenobiotika metabolisierende Enzyme

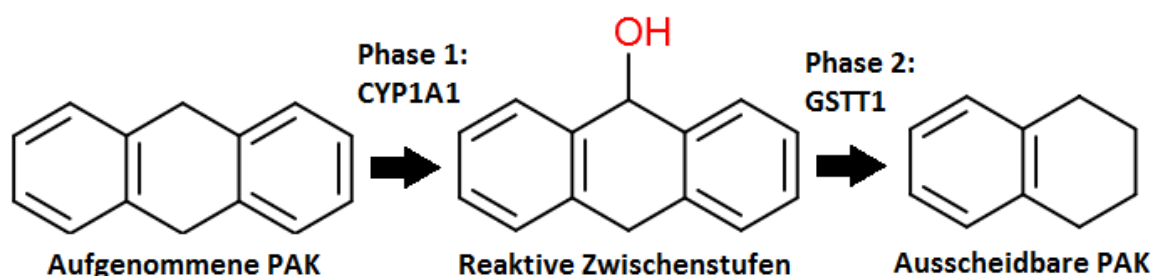
Das Risiko an Krebs zu erkranken ist an die Fähigkeit des Körpers geknüpft, kanzerogene Schadstoffe wie polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) oder suchtfördernde Stoffe wie Nikotin in weniger schädliche Zwischenstoffe zu metabolisieren und ausscheiden zu können. (5)

Die Familie der Cytochrom P450 Enzyme sind an der Metabolisierung der PAK beteiligt. Andere Aufgabengebiete dieser Enzyme sind die Synthese und der Abbau von Steroidhormonen, zudem verstoffwechseln sie auch Vitamine, Fettsäuren und eine breite Palette von Arzneimitteln und chemischen Karzinogenen. (6)

Von den über 4000 im Tabakrauch vorkommenden Substanzen gehören PAK zusammen mit Nitrosaminen zu den am ehesten kanzerogenen Bestandteilen. Der Großteil dieser chemischen Karzinogene wird über zwei Phasen enzymatisch metabolisiert. Die Familie der Cytochrom P450 Aryl-Hydrocarbon-Hydroxylase gehört dabei zu den Phase 1 Enzymen. So katalysiert das Enzym CYP1A1 die Umwandlung von PAK in reaktive hydrophile Zwischenprodukte, die ihrerseits allerdings das Potential haben, schädliche DNA-Addukte zu bilden und somit eine Gefahr darstellen.

PAK sind Liganden für Ah-Rezeptoren, die ihrerseits die Induktion von CYP1A1 vermitteln. Die Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor (AhR) -Familie von heterodimeren Transkriptionsregulatoren sind Ligand-aktivierte Transkriptionsfaktoren, von denen bekannt ist, dass sie viele der toxischen Wirkungen einer großen Vielzahl von Umweltkontaminanten vermitteln. Zusätzlich zur Bindung von Xenobiotika (z. B. PAK und Dioxine) hat sich gezeigt, dass AhR auch unter normalen Bedingungen aktiv ist, z.B. während der Zellproliferation und -differenzierung. (32) Nach der hochaffinen Bindung von PAK-Verbindungen an ihre intrazellulären Arylkohlenwasserstoff-Liganden wird der Komplex in den Zellkern transloziert, wo er sich dann dissoziiert, um einen DNA-Bindungskomplex zu formen, und dadurch die Induktion der *CYP1A1*-Expression zu regulieren.

Das induzierte CYP1A1 katalysiert die Konversion von PAK in die elektrophilen, bzw. hydrophilen und reaktiven PAK-Zwischenstufen. Diese Zwischenstufen neigen dazu, sich kovalent an die DNA zu binden, wodurch eine erhöhte Anzahl an PAK-DNA-Addukten entsteht. Um dies zu verhindern, werden die reaktiven elektrophilen Zwischenstufen durch Phase-II-Enzyme, wie im Falle von CYP1A1 die Glutathion S-transferase Theta-1, oder GSTT1, durch Konjugation in polare elektrophile Verbindungen exkretierbar gemacht und schließlich ausgeschieden. (Abb. 5) Eine ausschließliche Erhöhung des CYP1A1 Enzymes ohne einen ebenso adäquaten Anstieg der Phase-II-Enzyme führt demnach zwangsläufig zu einer erhöhten Anzahl an DNA-Schäden.



**Abb. 5: Schematische Darstellung der PAK-Verarbeitung (5)**

### **Bedeutungen für die Plazenta**

Mehrere Studien beschäftigten sich mit diesem Pfad der Metabolisierung und seine durch mütterlichen Tabakkonsum ausgelöste Veränderungen in der Plazenta, wie auch den Folgen für den Fetus bzw. das geborene Kind. Eine von diesen ist die Studie "In utero tobacco exposure epigenetically modifies placental CYP1A1 expression" aus dem Jahr 2010. Sie verglich in zwei Kohorten von insgesamt 34 Müttern Plazentaprobe von rauchenden mit nicht-rauchenden Müttern, bei der signifikante Beobachtungen erzielt werden konnten.

Dabei zeigte sich, dass von den verschiedenen Enzymen in der CYP450 Familie bei Raucherinnen speziell eine Zunahme in der Expression von CYP1A1. Dieses war um den Faktor 4.4 gegenüber der nicht rauchenden Kontrollgruppe erhöht. In der Expression des korrespondierenden Phase-2 Enzymes zeigte im Gegenzug einen Rückgang, wenn auch nicht signifikant.

Eine der Fragestellungen der Studie war, ob und inwieweit epigenetische Ursachen für die Erklärung von niedrigem Geburtsgewicht herangezogen werden können. Denn während eine alleinige Deletion des fetalen *GSTT1* Gens das Geburtsgewicht bei Rauchern signifikant modifiziert, wurde bisher kein Polymorphismus für die fetale Wachstumsrestriktion (FGR) identifiziert. (5)

Die intrauterinen Vorgänge, die zu einer FGR bei Raucherinnen führen, werden allgemein der chronischen fetalen Hypoxie zugeschrieben, die sich bereits präplazentär durch vasokonstriktische Effekte, sowie intraplazentär durch eine Verdickung der intervillösen Membran erklären lassen könnte. Jedoch ist auch bekannt, dass Nikotin, Cotinin und DNA-Addukte sich in der Plazenta ansammeln und diese auch passieren können. Darüber hinaus wurde diese Kausalität durch wiederholte Beobachtungen einer Dosis-Wirkungs-Beziehung sowie durch einen positiven Effekt der Raucherentwöhnung auf das Gewicht des Fötus impliziert. Dennoch bleibt eine wesentliche Beobachtung bestehen, denn nicht alle Säuglinge, die Tabak ausgesetzt sind, sind von FGR betroffen. Es ist daher wahrscheinlich, dass der Effekt des Rauchens auf fetales Wachstum Interaktionen zwischen mehrfachen epidemiologischen, genetischen oder epigenetischen und soziodemographischen Faktoren einschließt. (5)

Da Rauchen die Expression von *CYP1A1* hochreguliert, war die Hypothese, dass eine epigenetische Dysregulation der *CYP1A1*-Expression durch Veränderungen der DNA-Methylierung (meCpG) das Wachstum des Fetus weiter beeinflussen könnte. Daher wurden mehrere Mitglieder der CYP-Familie in Plazenten analysiert, wobei sich die signifikant erhöhte *CYP1A1*-Expression bei Rauchern im Vergleich zu Kontrollen zeigte. Um den *CYP1A1*-meCpG-Status vollständig zu charakterisieren, wurde eine Bisulfit-Sequenzierung (eine

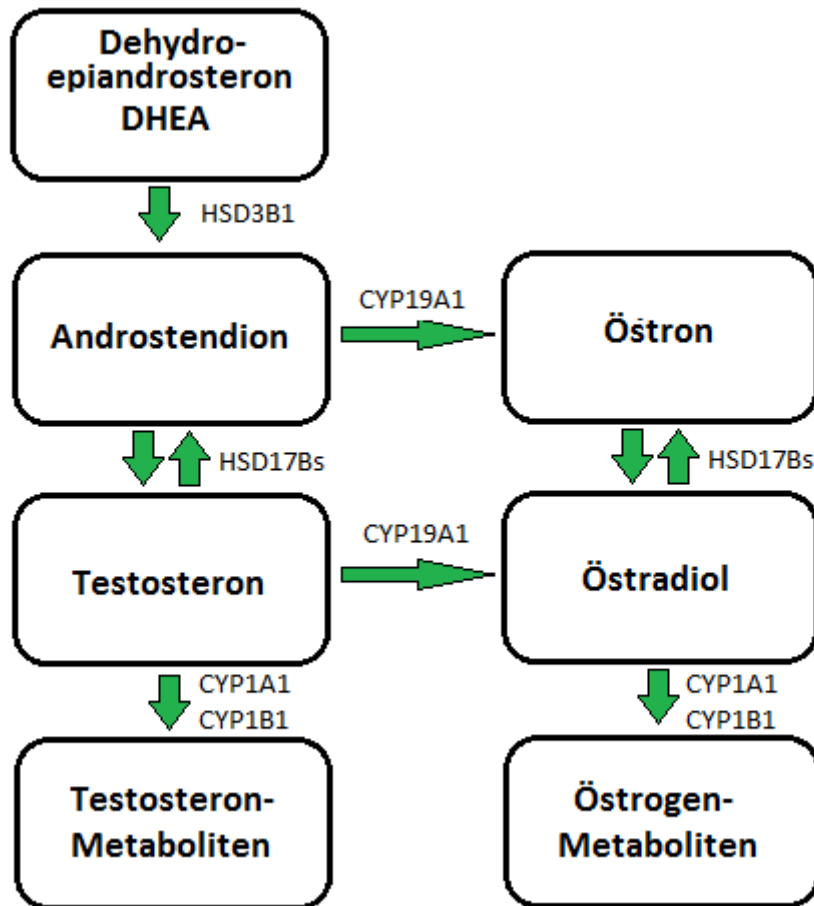
biochemische Methode zur Bestimmung von DNA-Methylierungen im Rahmen epigenetischer Untersuchungen durch Reaktion mit Bisulfit) des gesamten proximalen 1 kb-Promotors, der 59 CpG-Basenpaare enthielt, durchgeführt. Basierend auf der relativen Nähe von CpG-Dinukleotiden zu kritischen transkriptionellen Bindungselementen (XRE-Stellen) wurden bereits in vorausgegangenen Studien für das *CYP1A1* Gen 5 Regionen definiert. (33)

CpG-Dinukleotide in Region 1, nahe dem 5'-XRE-Transkriptionsfaktor-Bindungselement waren bei Rauchern signifikant hypomethyliert, ein Befund, der eindeutig mit der plazentaren Genexpression korreliert. Somit erhöht die Tabakbelastung in utero die *CYP1A1*-Expression in der Plazenta in Verbindung mit der differentiellen Methylierung an einem kritischen XRE-Element signifikant. Darüber hinaus gab es keine Korrelation zwischen dem Methylierungsstatus anderer Regionen und der plazentaren *CYP1A1*-Expression. (5) Theoretisch können erhöhte Phase I-Aktivitäten (z. B. erhöhte Expression von *CYP1A1*) in Kombination mit verminderter Phase-II-Aktivität (z. B. verringerte *GSTT1*-Expression) allgemein zu einer erhöhten Anfälligkeit für tabakbedingte nachteilige Auswirkungen führen, oder mit diesen assoziiert werden.

### **Bedeutungen für die Steroidsynthese**

Die menschliche Plazenta produziert und metabolisiert Steroide sowie Xenobiotika. (34) Wie bereits beschrieben, sind Cytochrom P450 (CYP) -Enzyme an der Synthese und dem Abbau von Steroidhormonen beteiligt, die PAK-metabolisierende CYP1-Familie schließen die Steroidhormone dabei auch mit ein. Dies ist wichtig, da diese Verbindungen als Stresshormone angesehen werden können, deren Spiegel bei Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft geraucht haben, erhöht ist. (35)

Huuskonen et al untersuchten die Auswirkungen von mütterlichem Zigarettenrauchen am Transkriptom der menschlichen Plazenta zum Zeitpunkt der Geburt, mit einem Fokus auf den Xenobiotika- und Steroid-metabolisierenden Enzymen. Da sowohl Enzyme der CYP1-Familie als auch CYP19A1-Enzyme am Stoffwechsel von Androgenen und Östrogenen beteiligt sind, (Abb. 6) wurde ein Fokus auf andere bekannte Gene, die an diesen Stoffwechselwegen beteiligt sind, gesetzt. Dabei wurden die Plazenten von fünf rauchenden und fünf nicht rauchenden Müttern analysiert, um zu beurteilen, ob das Rauchen die metabolischen Aktivitäten der Phase I und Phase II stören könnte.



**Abb. 6: Schematische Darstellung des Steroid-Stoffwechsels und dessen Enzyme (6)**

Um die Veränderungen in jenen Phase I-Enzymen, die besonders am Steroidmetabolismus beteiligt sind, weiter zu charakterisieren wurden die Expression von *CYP1A1*, *11B1*, *17A11*, *21A2*, *19A1*, *HSD3B1*, *HSD11B1*, *HSD17B1*, *HSD17B4* und *HSD17B12* unter Verwendung der quantitativen Polymerasekettenreaktion (qPCR) analysiert. Im Microarray-Experiment wurden 174 Transkripte nach Varianzanalyse statistisch signifikant reguliert. Rauchen führte zu einer erhöhten Expression von 101 Transkripten und verminderte Expression von 73 Transkripten. Besonders Mitglieder der CYP1-Familie waren in den Plazenten von rauchenden Müttern konsistent hochreguliert. (6)

Die Expression von *CYP1A1* war auch bei dieser Studie bei Rauchern signifikant erhöht. Allerdings wurde eine hohe Variation beobachtet, die auf eine deutliche Induktion bei drei Raucherinnen, aber nur auf die minimale Induktion bei den anderen beiden Raucherinnen zurückzuführen ist.

Das *CYP1B1* Gen war signifikant hochreguliert und auch *CYP1A2* zeigte einen Trend zu erhöhter Expression, während eine moderate Verringerung in der Transkription von *CYP19* beobachtet wurde.

Um mögliche Ursachen für diese verstärkte Expression der CYP1 Familie zu finden wurde in der qPCR nach Veränderungen der Expression von Ah-Rezeptor-Komplexen gesucht, diese waren jedoch unverändert. Auch in den Beobachtungen der Phase II Enzyme zeigten sich keine signifikanten Änderungen der Regulation. Die qPCR Analyse zeigte keines der am Steroidmetabolismus beteiligten Enzyme signifikant verändert, jedoch zeigt sie erneut die klare Induktion von der *CYP1A1* Expression.

In dieser Studie wurde also eine Induktion der Expression von *CYP1A1* und *CYP1B1* nachgewiesen, wobei die Induktion von *CYP1B1* anderen Studien mit größeren Fallzahlen widerspricht. Ansonsten wurden keine klaren Änderungen in den Genen, die für den Steroidmetabolismus wichtige Enzyme codieren beobachtet.

### Mit Kollagen und extrazellulär Matrix assoziierte Gene

Die extrazelluläre Matrix (EZM) spielt eine Schlüsselrolle in der Stroma-Architektur. Sie setzt sich aus allen Strukturbestandteilen eines Gewebes zusammen, die sich außerhalb der Zellen befinden. Dabei handelt es sich nicht um eine unstrukturierte Ansammlung von Makromolekülen im Zellzwischenraum, sondern um eine sehr komplexe Umgebung aus verschiedenen Fasern, die in eine Grundsubstanz eingebettet sind. Kollagene, Laminine und Fibronectin wurden u.a. im Stroma der Plazentazotten beschrieben. Viele weitere Kollagene, Glykoproteine und Proteoglykane sind wahrscheinlich vorhanden. Diese Makromoleküle unterstützen Prozesse wie das Wachstum und den Umbau von Gewebe und spielen eine Rolle bei der makromolekularen Filtration. Darüber hinaus senden sie Signale zur Induktion und Steuerung der Angiogenese. Außerdem ist die extrazelluläre Matrix essentiell für die Verankerung der Zellen, Formkonsistenz des Gewebes. (36)

Wie in dieser Arbeit bereits beschrieben, ist in dem Parenchym der Plazentazotten rauchender Mütter der Kollagengehalt grundsätzlich erhöht. (18,23) Passend dazu wurden vielfache Erhöhungen von Kollagen-Genen (*COL6A3*, *COL1A1*, *COL1A2*, *COL6A1*, *COL3A1*, *COL4A1*, *COL5A1* und *COL6A2*) in den Plazenten rauchender Mütter gefunden, was eine erhöhte Produktion von Kollagen untermauert. (31)

Die Ergebnisse aus der Studie von Bruchova et al. zeigen auch Deregulierungen in vielen mit der EZM assoziierten Genen wie *ECM1*, *EFEMP* und *FRAS1*. Diese deuten auf eine beeinträchtigte EZM in Plazenten der rauchenden Frauen hin. Insbesondere die Differenzierung und Invasion von Trophoblasten wird durch zahlreiche EZM-Proteine und Adhäsionsmoleküle reguliert, die an der fetal-maternalen Schnittstelle gebildet werden. (36) Die Analyse der funktionalen Annotationen ergab zudem eine signifikante Anreicherung dieser deregulierten Gene in der Zellkommunikation, der EZM-Rezeptor-Interaktion und der fokalen

Adhäsion, bei der EZM-Gene eine regulatorische Rolle spielen. Diese Ergebnisse zeigen eine Deregulierung der Gene, die die Plazenta auf struktureller Ebene beeinflussen können. (31)

## Blutgerinnung und Infarktgeschehen

Die Risikofaktoren für Infarkte der Plazenta sind vielseitig. Zu ihnen zählen u.a. schwangerschaftsbedingter Bluthochdruck, ein niedriger sozioökonomischer Status sowie fortschreitendes Alter der Mutter, und auch ein positiver Raucher-Status in der Schwangerschaft. (37) Die Anhäufung thrombotischer Faktoren kann das Risiko für eine Plazentaablösung stark erhöhen. In diesem Zusammenhang wurde von Bruchova et al. eine signifikante Hochregulierung von Gerinnungsgenen, wie *F5* oder *F13A1*, sowie thrombosebezogenen Genen, sowie *CD36*, *ADAMTS9* und *GAS6* in den Plazenten von rauchenden Müttern identifiziert. *GAS6* spielt eine entscheidende Rolle bei der Reaktion von Endothelzellen auf Entzündungsreize, indem es die Interaktion von zirkulierenden Entzündungszellen mit dem Endothel beeinflusst und die lokale Thrombosebildung verstärkt. (31) Paradoxe Weise wirkt mütterliches Rauchen in der Schwangerschaft protektiv gegen die Schwangerschaftserkrankung Präeklampsie, die sich durch erhöhten Blutdruck und infolge dessen durch ein erhöhtes Risiko für plazentale Infarkte und vorzeitige Plazentaablösung definiert. (22) Daher ist die tatsächliche Anzahl an plazentalen Infarkten und vorzeitigen Plazentaablösungen geringer bei Raucherinnen, als man durch den direkten Einfluss auf die Plazenta vermuten würde.

## Blutgefäß- sowie endothelspezifische Gene

Wie bereits im Kapitel „Morphologische Veränderungen“ beschrieben wurde, finden sich in den plazentaren Zotten rauchender Mütter eine geringere Dichte von Blutgefäßen sowie eindeutige Zeichen einer Hypoxie. (17) Auch verschiedene vaskuläre Gene, wie *EDG2*, *EDNRA*, *AGTR1* und *CTHRC1* zeigen eine signifikant veränderte Expression in den Plazenten rauchender Mütter. Mittels qPCR konnte eine 6-fache Hochregulierung der *EDNRA*-Expression bei Raucherinnen im Vergleich zu Nichtraucherinnen bestätigt werden. Dieses *EDNRA* kodiert für einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor von Endothelin-Hormonen, welche vasokonstriktiv wirken, und kann auch in Tierversuchen durch Hypoxie induziert werden. (31)

Das *AGTR1*-Gen, das bei Rauchern hochreguliert ist, ist das Gen für einen Angiotensin II-Rezeptor. Angiotensin II ist ein vasokonstriktiv wirkendes Hormon, das den Blutdruck reguliert. Zusammengefasst induziert Rauchen eindeutig Veränderungen der Genexpression von Gefäß- sowie Gerinnungsgenen und könnte somit zur Plazentainsuffizienz und durch die folgende fetale Hypoxie zur Einschränkung des Wachstums des Fetus beitragen. (31)

## 4. Diskussion

Tabakrauch hat vielfache Auswirkungen auf die Morphologie und die Funktionen der Plazenta. Er verursacht bereits früh in der Schwangerschaft eine Verdickung der Basalmembran des Trophoblasten, eine Erhöhung des Kollagengehalts der mesenchymalen Zotten und eine Einschränkung der Vaskularisierung. (3,18) Diese anatomischen Veränderungen bewirken wiederum die Funktionsveränderungen, welche sich auf den Fetus auswirken. Zu diesen Auswirkungen gehören u.a. eine erhöhte Rate an Aborten, intrauteriner Wachstumsverzögerung, Totgeburten, vorzeitigen Plazentaablösungen und Lageanomalien der Plazenta bei Frauen, die während der SS geraucht haben. (3) Auch nach der Geburt zeigen sich sowohl genetische, als auch organische und psychische Folgeerscheinungen beim Nachwuchs.

Manche der Folgeerscheinungen, die der Fetus und später das Kind davon tragen, lassen sich durch die Veränderungen der Plazenta erklären, jedoch sind viele der in Tabakrauch enthaltenen Stoffe, so wie Nikotin, Cadmium und auch PAK in der Lage, die Plazentaschranke scheinbar ungehindert zu passieren und direkt auf den Fetus zu wirken.

Dieses Thema wird vermutlich noch an Bedeutung gewinnen, da die Zahl der rauchenden Frauen im gebärfähigen Alter steigt. Auch wenn Frauen selbst nicht in der Schwangerschaft rauchen, können sie von Passivrauch betroffen sein. Neben häuslichen Faktoren wie z.B. rauchenden Partnern, durch die Frauen Passivrauch ausgesetzt sein können, gibt es in Österreich derzeit kein allgemein gültiges Rauchverbot in Lokalen. Stattdessen gibt es Raucher- sowie Nichtraucherbereiche. Jedoch zeigt sich aus Forschungsberichten, dass die Bestimmungen für den Schutz von Nichtrauchern oft nicht eingehalten werden bzw. die Messwerte in den Nichtraucherbereichen oft überschritten werden. (11,12) Neben den Berichten, dass viele Frauen trotz Schwangerschaftsschutz weiter in der Arbeit Tabakrauch ausgesetzt sind, sollte dieser Umstand Anlass zum Umdenken geben. Passivrauchen beeinflusst nicht nur Schwangere, sondern jeden Menschen, der damit in Berührung kommt.

Die Plazenten in den meisten Studien waren über 9 Monate Zigarettenrauch ausgesetzt. Sie wurden in der Regel direkt nach der Geburt entnommen und schockgefroren, bevor die verschiedenen Untersuchungen durchgeführt wurden. Daher zeigen sie nur einen einzigen Punkt, am Ende der Entwicklung. In einigen wenigen Studien wurde auch Plazentagewebe aus Schwangerschaften im ersten Trimenon verwendet. Solche Studien sind allgemein schwieriger durchzuführen, da das Gewebe hierbei von geplanten Schwangerschaftsabbrüchen stammen muss, um die Studie planbar zu halten. In Österreich ist ein Schwangerschaftsabbruch bis 12 Wochen nach Befruchtung oder 14 Wochen nach der letzten Periode straffrei. Zwar kann ein induzierter Schwangerschaftsabbruch bei

entsprechender medizinischer Indikation auch nach diesem Zeitraum erfolgen, jedoch wäre ein großer Aufwand notwendig um eine ausreichende Fallzahl zu erreichen. Es gibt meines Wissens keine Studie über den Zusammenhang von mütterlichem Rauchen und der Plazenta, welche den Zeitraum der 15. Schwangerschaftswoche bis zur Geburt beschreibt.

Cotinin ist ein Abbauprodukt von Nikotin und kann im Blut sowie auch den Haaren nachgewiesen werden. Viele Studien haben die Angaben der Frauen über ihren Raucherstatus durch Cotinin-Messungen überprüft. Einige Studien verließen sich jedoch nur auf die Aussagen der Mütter bezüglich ihres Raucherstatus. Inwiefern diese Aussagen schließlich korrekt sind ist unklar, da mütterliches Rauchen in der Schwangerschaft gesellschaftlich sehr verpönt und es anzunehmen ist, dass viele Frauen diesbezüglich auch vor unter Schweigepflicht stehenden Ärzten lügen, um ihr Gesicht zu wahren. Zu diesem spezifischen Thema haben Pickett et al. 2009 an der Oxford University eine Studie durchgeführt, in der sie die Aussagen der Frauen durch Cotinin-Messungen überprüften. Laut ihren Ergebnissen sind die gemessenen Werte im Vergleich zum Selbstbericht sehr kongruent. Die Frauen antworteten sehr verlässlich, ob sie in der Schwangerschaft geraucht hatten oder nicht. Jedoch gab es einen Unterschied in der angegebenen Zahl der Zigaretten. So spielen Frauen, die viele Zigaretten am Tag rauchten diese Zahl gerne herunter. (38)

Abschließend möchte ich sagen, dass der Einfluss des Rauchens auf die Plazenta ein recht komplexes Thema ist, in dem viele Bereiche ineinandergreifen. Jedoch werden vergleichsweise nicht viele Studien durchgeführt, die sich auf die Plazenta selbst anstatt dem Fetus bzw. das Kind beziehen. Schließlich ist am Ende auch die Gesundheit und Entwicklung des Kindes entscheidend, während die Plazenta nach der Geburt ihre Aufgabe erfüllt hat. Doch bis zu diesem Zeitpunkt ist sie in ihrer Funktion unerlässlich und da die Zahl der rauchenden Frauen in Österreich steigt, ist es auch notwendig zu verstehen, welche Veränderungen wieso passieren.

## 5. Referenzen

1. Statistic Austria. Durchschnittliches Gebär- bzw. Fertilitätsalter der Mutter nach Lebendgeburtenfolge seit 1984 [Internet]. [cited 2018 Nov 22]. Available from: [https://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/bevoelkerung/geborene/022903.html](https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/bevoelkerung/geborene/022903.html)
2. Statistik Austria. Anteil der täglich Rauchenden ab 16 Jahren von 1972 bis 2014 in % [Internet]. [cited 2018 Nov 23]. Available from: [https://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/gesundheit/gesundheitsdeterminanten/rauchen/025421.html](https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/gesundheitsdeterminanten/rauchen/025421.html)
3. Horak F, Fazekas T, Zacharasiewicz A, Eber E, Kiss H, Lichtenschopf A, et al. Das Fetale Tabaksyndrom - Ein Statement der Österreichischen Gesellschaften für Allgemein- und Familienmedizin (ÖGAM), Gynäkologie und Geburtshilfe (ÖGGG), Hygiene, Mikrobiologie und Präventivmedizin (ÖGHMP), Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ) sowie Pneum. Wien Klin Wochenschr. 2012;124(5–6):129–45.
4. Henry Gray. Scheme of placental circulation. [Internet]. Anatomy of the Human Body. 1918 [cited 2018 Nov 23]. Available from: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gray39.png>
5. Suter M, Abramovici A, Showalter L, Hu M, Do Shope C, Aagaard-Tillery K, et al. In Utero Tobacco Exposure Epigenetically Modifies Placental CYP1A1 Expression. 2011;59(10):1481–90.
6. Huuskonen P, Storvik M, Reinisalo M, Honkakoski P. Microarray Analysis of the Global Alterations in the Gene Expression in the Placentas From Cigarette-smoking Mothers. Educ Policy Anal Arch. 2007;
7. Statistic Austria. Geborene nach ausgewählten demografischen und medizinischen Merkmalen seit 2007 [Internet]. [cited 2018 Nov 22]. Available from: [https://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/bevoelkerung/geborene/022899.html](https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/bevoelkerung/geborene/022899.html)
8. Statistik Austria. Aktueller Raucherstatus 2014 [Internet]. [cited 2018 Nov 23]. Available from: [https://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/gesundheitsdeterminanten/rauchen/105592.html](https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/gesundheitsdeterminanten/rauchen/105592.html)
9. Suter M, Ma J, Harris A, Patterson L, Brown KA, Shope C, et al. Maternal tobacco use

- modestly alters correlated epigenome-wide placental DNA methylation and gene expression. *Epigenetics*. 2011;6(11):1284–94.
10. Statistik Austria. Passivrauchen 2014 [Internet]. [cited 2018 Nov 23]. Available from: [https://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/gesundheit/gesundheitsdeterminanten/rauchen/105596.html](https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/gesundheitsdeterminanten/rauchen/105596.html)
  11. Ärzte für eine gesunde Umwelt, Innenraum Analytik. Forschungsbericht Nichtraucherschutz in der Gastronomie: Werden die gesetzlichen Vorgaben eingehalten? 2013.
  12. Ärzte für eine gesunde Umwelt, Innenraum Analytik. Forschungsbericht Nichtraucherschutz in der Gastronomie: Werden die gesetzlichen Vorgaben eingehalten? 2018.
  13. Deutsches Krebsforschungszentrum. Wirkungsweise des Nikotins [Internet]. [cited 2018 Dec 13]. Available from: [https://www.dkfz.de/de/rauchertelefon/Nikotin\\_Wirkung.html](https://www.dkfz.de/de/rauchertelefon/Nikotin_Wirkung.html)
  14. Zdravkovic T, Genbacev O, McMaster MT, Fisher SJ. The adverse effects of maternal smoking on the human placenta: A review. *Placenta*. 2005;26(SUPPL.).
  15. Rocha JES, Matheus MU, Sala MA. Effect of cigarette smoke on human placenta morphometry. 1998;
  16. Zahra H, Hamidreza M, Nadia S. Placenta structural changes in heavy smoking mothers: a stereological aspect. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2018;0(0):000. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2018.1444590>
  17. Bush PG, Mayhew TM, Abramovich DR, Aggett PJ, Burke MD, Page KR. A quantitative study on the effects of maternal smoking on placental morphology and cadmium concentration. *Placenta*. 2000;21(2–3):247–56.
  18. Jauniaux E, Burton GJ. Morphological and biological effects of maternal exposure to tobacco smoke on the feto-placental unit. *Early Hum Dev*. 2007 Nov;83(11):699–706.
  19. Pollack H, Lantz PM, Frohna JG. Maternal smoking and adverse birth outcomes among singletons and twins. *Am J Public Health*. 2000;90(3):395–400.
  20. Einarson A, Riordan S. Smoking in pregnancy and lactation: A review of risks and cessation strategies. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(4):325–30.
  21. Aliyu MH, Lynch O, Wilson RE, Alio AP, Kristensen S, Marty PJ, et al. Association between tobacco use in pregnancy and placenta-associated syndromes: A population-

- based study. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(4):729–34.
22. Castles A, Adams EK, Melvin CL, Kelsch C, Boulton ML. Effects of smoking during pregnancy. *Am J Prev Med*. 1999;16(3):208–15.
  23. Demir R, Demir AY, Yinanc M. Structural changes in placental barrier of smoking mother. A quantitative and ultrastructural study. *Pathol Res Pract*. 1994 Aug;190(7):656–67.
  24. Jauniaux E, Burton G. The Effect of Smoking in Pregnancy on Early Placental Morphology. 1992.
  25. Pfarrer C, Macara L, Leiser R, Kingdom J. Adaptive angiogenesis in placentas of heavy smokers. *Lancet*. 1999;354(9175):303.
  26. Bouhours-Nouet N, May-Panloup P, Coutant R, de Casson FB, Descamps P, Douay O, et al. Maternal smoking is associated with mitochondrial DNA depletion and respiratory chain complex III deficiency in placenta. *Am J Physiol Metab*. 2005 Jan;288(1):E171–7.
  27. Chelchowska M, Maciejewski T, Gajewska J, Ambroszkiewicz J, Laskowska-Klita T, Leibschang J. The pregnancy-associated plasma protein A and insulin-like growth factor system in response to cigarette smoking. *J Matern Neonatal Med [Internet]*. 2012 Nov 19 [cited 2018 Dec 19];25(11):2377–80. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14767058.2012.696166>
  28. Fleisch AF, Rifas-Shiman SL, Rokoff LB, Hivert M-F, Mantzoros CS, Oken E. Associations of maternal prenatal smoking with umbilical cord blood hormones: the Project Viva cohort. 2017 [cited 2018 Dec 19];72:18–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28641780>
  29. Demendi C, Börzsönyi B, Nagy ZB, Rigó J, Pajor A, Joó JG. Gene expression patterns of insulin-like growth factor 1, 2 (IGF-1, IGF-2) and insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) in human placenta from preterm deliveries: Influence of additional factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;160(1):40–4.
  30. Dizon-Townson DS, Lu J, Morgan TK, Ward KJ. Genetic expression by fetal chorionic villi during the first trimester of human gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(3):706–11.
  31. Bruchova H, Vasikova A, Merkerova M, Milcova A, Topinka J, Balascak I, et al. Effect of Maternal Tobacco Smoke Exposure on the Placental Transcriptome. *Placenta [Internet]*. 2010;31(3):186–91. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2009.12.016>

32. Barouki R, Coumoul X, Fernandez-Salguero PM. The aryl hydrocarbon receptor, more than a xenobiotic-interacting protein. *FEBS Lett.* 2007;581(19):3608–15.
33. Anttila S, Hakkola J, Tuominen P, Elovaara E, Husgafvel-Pursiainen K, Karjalainen A, et al. Methylation of Cytochrome P4501A1 Promoter in the Lung Is Associated with Tobacco Smoking. *Cancer Res.* 2003;63(24):8623–8.
34. Myllynen P, Pasanen M, Vähäkangas K. The fate and effects of xenobiotics in human placenta. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2007;3(3):331–46.
35. Varvarigou AA, Petsali M, Vassilakos P, Beratis NG. Increased cortisol concentrations in the cord blood of newborns whose mothers smoked during pregnancy. *J Perinat Med.* 2006;34(6):466–70.
36. Chen C., Aplin J. Placental Extracellular Matrix: Gene Expression, Deposition by Placental Fibroblasts and the Effect of Oxygen. *Placenta.* 2003 Apr;24(4):316–25.
37. Becroft DMO, Thompson JMD, Mitchell EA. The Epidemiology of Placental Infarction at Term. *Placenta.* 2002 Apr;23(4):343–51.
38. Pickett KE, Kasza K, Biesecker G, Wright RJ, Wakschlag LS. Women who remember, women who do not: a methodological study of maternal recall of smoking in pregnancy. *Nicotine Tob Res.* 2009 Oct;11(10):1166–74.