

Aus der Psychiatrischen Universitätsklinik im St. Hedwig-Krankenhaus
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Auswirkungen einer in utero Nikotinexposition auf den
Neurotizismusscore in der Adoleszenz im Vergleich zu einer
nicht exponierten Kontrollgruppe

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lisa Albrecht

aus Neubrandenburg

Datum der Promotion: 30.05.2015

Inhaltsverzeichnis

1. <u>Einleitung</u>	8
1.1 Neurotizismus	8
1.1.1 Definition und Ausprägung.....	8
1.1.2 Neurotizismus und Depression.....	9
1.1.3 Genetik.....	10
1.2 Nikotin	10
1.2.1 Epidemiologische Daten.....	11
1.2.2 zerebrale Auswirkungen und Psychiatrie.....	12
1.3 Schwangerschaft	15
1.3.1 Physiologische Veränderungen.....	15
1.4 Pränataler Nikotinkonsum	15
1.4.1 Epidemiologie.....	15
1.4.2 Pathophysiologie und Folgen.....	16
1.5 Hypothesen und abgeleitete Fragestellungen der vorliegenden Arbeit	19
2. <u>Material und Methoden</u>	20
2.1 Studienablauf	20
2.1.1 Rekrutierung der Probanden.....	21
2.1.2 Einschlusskriterien.....	21
2.1.3 Ausschlusskriterien.....	22
2.1.4 Baseline.....	22
2.1.5 Follow-up.....	23
2.2 Studiendesign	23
2.2.1 Probandenkollektiv.....	23
2.2.2 Kognitive Tests.....	25
2.3 deskriptive Statistik	28
2.3.1 pränatales Rauchen.....	28
2.3.2 Neurotizismus.....	29
2.3.3 eigenständiges Rauchen.....	31

3. <u>Ergebnisse</u>	33
3.1 konfirmatorische Datenanalyse	33
3.2 explorative Datenanalyse	36
3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse	42
4. <u>Diskussion</u>	43
4.1 Interpretation und Diskussion der Ergebnisse	43
4.1.1 Neurotizismus bezüglich in utero Nikotinexposition.....	43
4.1.2 Rauchverhalten durch pränatalen maternalen Nikotinkonsum.....	45
4.1.3 explorative Fragestellungen.....	47
4.2 Limitationen der Arbeit	51
4.3 Nikotinersatz	52
4.4 Ausblick	54
5. <u>Literaturverzeichnis</u>	55
6. <u>Eidesstattliche Erklärung</u>	65
7. <u>Lebenslauf</u>	66
8. <u>Danksagung</u>	68

Kurzdarstellung

Neurotizismus ist neben Extraversion, Verträglichkeit, Offenheit für Erfahrungen und Gewissenhaftigkeit eine definierte Persönlichkeitseigenschaft des Fünf-Faktoren-Modells und spiegelt das Erleben von negativen Emotionen wider. Diese Dimension agiert eventuell als prämorbidem Vulnerabilitätsmerkmal für eine schwere endogene Depression (Kendler et al., 1993), wobei die Heritabilität bei 0,48-0,58 liegt (Leohlin, 2012). Es gibt mittlerweile genügend Hinweise darauf, dass ein pränataler maternaler Nikotinkonsum multiple Neurotransmittersysteme und synaptische Verschaltungen beeinflusst, sodass sich die Frage stellt, ob es hierdurch zu Dysregulationen in der Entwicklung des zentralen Nervensystems der Ungeborenen kommt und diese dadurch mit einem erhöhten Risiko für spätere psychiatrische Erkrankungen, wie beispielsweise der Depression, einhergehen (Ernst et al., 2001). Auf der Grundlage dieser Hinweise verfolgt diese Dissertation das Ziel, einen Zusammenhang zwischen einer in utero Nikotinexposition und einem damit verbundenen erhöhten Score im Neurotizismusbereich während der Adoleszenz, im Vergleich zu einer nicht exponierten Kontrollgruppe, darzustellen. Zusätzlich wurden der Einfluss auf das spätere eigenständige Rauchen der Jugendlichen untersucht und weitere explorative Ansätze bezüglich des quantitativen Nikotinkonsums und geschlechtsspezifische Differenzen analysiert. Hierzu wurden insgesamt 2462 Jugendliche anhand von psychologischen Fragebögen untersucht, zusätzlich bezüglich ihres Rauchverhaltens befragt und additiv wurde das Rauchverhalten deren Mütter während der Schwangerschaft evaluiert.

In der statistischen Auswertung zeigte sich bei dem Vergleich der Mittelwerte des Neurotizismusscores in Hinblick auf den maternalen pränatalen Nikotinkonsum ein nicht statistisch signifikanter Unterschied, wobei der Mittelwert bei den Exponierten über dem der nicht exponierten Jugendlichen lag. In Bezug auf das eigenständige Rauchen der Jugendlichen war die Rauchprävalenz in der exponierten Gruppe statistisch signifikant höher, als in der nicht exponierten Gruppe. Der berechnete Zusammenhang zwischen der Anzahl der gerauchten Zigaretten während der Schwangerschaft und der Höhe des Neurotizismusscores der Jugendlichen ergab zwischen den einzelnen Gruppen einen nicht statistisch signifikanten, dosisabhängigen Anstieg des Neurotizismusscores. Zwischen der täglichen pränatalen Zigarettenanzahl und den täglich gerauchten Zigaretten der Jugendlichen zeigte sich ein gering ausgeprägter, statistisch

signifikanter, negativer Zusammenhang. Bei der geschlechtsspezifischen Analyse bezüglich des Einflusses der pränatalen Nikotinexposition auf den Neurotizismusscore zeigte sich eine, statistisch nicht signifikant, höhere Differenz innerhalb der männlichen Kohorte, wobei der durchschnittliche Neurotizismusscore bei dem weiblichen Geschlecht generell höher lag. Bezüglich des Rauchbeginns der Jugendlichen zeigten sich hinsichtlich der maternal pränatal gerauchten Zigarettenanzahl dosisabhängige, statistisch signifikante, Unterschiede, wobei eine höhere Zigarettenanzahl der Mutter mit einem früheren Beginn des Nikotinkonsums der Jugendlichen einherging.

Zusammenfassend gibt es folglich genügend Ansätze für weiterführende Studien, um einen Zusammenhang zwischen einer in utero Nikotinexposition und dem damit verbundenen höheren Risiko für die Entwicklung einer Depression herzustellen.

Abstract

Besides extraversion, agreeableness, openness to experience and conscientiousness, neuroticism is one of the defined personality traits of the five-factor-model and reflects the experience of negative emotions. This dimension may act as a premorbid vulnerability for major depression (Kendler et al., 1993) and the heritability ranges between 0.48 and 0.58 (Leohlin, 2012). Actually there are a lot of hints, that a prenatal maternal nicotine exposure affects multiple systems of the neurotransmitter and synaptic interactions. This is why the question is whether this can lead to dysregulation in the development of the central nervous system of the unborn child and maybe is characterized with an increased risk for later psychiatric disorders, such as major depression (Ernst et al., 2001).

Based on this information, the aim of this thesis is to establish a link between in utero nicotine exposure and an increased score of neuroticism during the adolescence, compared to an unexposed group. In addition, the influence on the smoking behavior of the young adults was studied and we analyzed more explorative approaches to the quantitative nicotine consumption and differences between the genders.

2462 young adults were examined in regards to their smoking behavior by psychological questionnaires and the mothers were also evaluated concerning their smoking behavior during the pregnancy.

The analysis showed a (not statistically significant) higher mean of neuroticism in the exposed group than in the non-exposed adolescents in regards to smoking behavior during the pregnancy. In terms of the smoking behavior of the youth, the number of smokers was statistically significantly higher than in the unexposed cohort. The calculated relationship between the number of smoked cigarettes during pregnancy and the level of neuroticism of the youth resulted in a non-statistically significant dose-dependent increase of the neuroticism. Between the number of daily cigarettes and the quantity smoking behavior per day of the adolescents was a small pronounced statistically significant negative correlation. The gender analysis regarding the influence of prenatal nicotine exposure to neuroticism statistically revealed a non-significant higher difference in the male cohort, whereas the average neuroticism was generally higher in the female sex. The initiation of smoking of the youth in terms of the maternal prenatal number of cigarettes were statistically significant dose-dependent differences,

whereby a higher number of maternal smoked cigarettes was associated with an earlier onset of tobacco use among the adolescents.

In summary, there are plenty approaches for further studies to established a link between in utero nicotine exposure and an associated higher risk for developing depression.

1. Einleitung

1.1 Neurotizismus

1.1.1 Definition und Ausprägung

Der Neurotizismus ist ein Persönlichkeitsmerkmal, welches durch den Psychologen Hans Jürgen Eysenck geprägt wurde und mit einer Tendenz zu negativen Emotionen einhergeht (Costa und McCrae, 1980). Jeder Mensch besitzt dieses Merkmal, jedoch in individuell unterschiedlichen Ausprägungen, wobei diese per se keinerlei Krankheitswert haben. Es ist neben Extraversion, Verträglichkeit, Offenheit für Erfahrungen und Gewissenhaftigkeit eine definierte Eigenschaft des Fünf-Faktoren-Modells. Der Neurotizismus spiegelt das Erleben von negativen Emotionen wider und ist im höheren Bereich häufig mit einem ängstlichen, traurigen, nervösen, angespannten, launischen, schüchternen und depressiven Charakter verbunden (Cloninger et al., 1994). Die Schwelle, die diese Emotionen auslöst, ist bei Personen mit einem höheren Neurotizismusscore niedriger und es fällt ihnen schwerer, sich von diesen Emotionen zu distanzieren. Besitzt man diese Dimension in höherer Ausprägung, macht man sich beispielsweise auch vermehrt Sorgen um seine Gesundheit, hat ein geringeres Selbstwertgefühl, kann nicht angemessen auf Stresssituationen reagieren und es fällt einem schwerer, seine Bedürfnisse zu kontrollieren. Ein weiterer Hinweis ist das Neigen zu unrealistischen Ideen. Die hierzu gegenteilige Persönlichkeitseigenschaft ist die sogenannte emotionale Stabilität, welche auch als Zufriedenheit oder Ich-Stärke bezeichnet wird. Diese Personen haben einen niedrigeren Wert im Neurotizismusbereich, nehmen negative Emotionen seltener wahr, erleben aber nicht zwangsläufig häufiger positive.

Gemessen wird die Ausprägung des Neurotizismusscores mit dem NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI), einem Persönlichkeitstest, welcher durch Paul T. Costa und Robert R. McCrae entwickelt wurde und alle Eigenschaften des Fünf-Faktoren-Modells misst.

Die Heritabilität der gesamten fünf Dimensionen liegt bei 0,5, sodass dementsprechend 50 Prozent (%) der Eigenschaften fest im Genom verankert und somit festgelegt sind und die andere Hälfte durch verschiedene individuelle äußere Umweltfaktoren beeinflusst wird (Kendler et al. 1993). Die spezielle Heritabilität des Neurotizismus liegt dabei zwischen 0,48-0,58 (Leohlin, 2012)

1.1.2 Neurotizismus und Depression

Daten aus verschiedenen Studien, wobei es sich zum Teil um langjährige Longitudinalstudien handelt, fanden heraus, dass der Neurotizismus als prämorbidem Vulnerabilitätsmerkmal für eine schwere endogene Depression zu agieren scheint (Kendler et al., 1993). Zusätzlich belegten diese Studien, dass der Neurotizissmuscore während einer depressiven Episode ansteigt und auch postepisodisch im Vergleich zur prämorbidem Phase auf einem höheren Niveau verbleibt. Bereits 1995 konnte in einer Untersuchung die Korrelation zwischen einem erhöhten Neurotizissmuscore bei einer in der Vergangenheit stattgehabten schweren endogenen Depression, aktuellen depressiven Symptomen und rezidivierenden depressiven Episoden gezeigt werden (Duggan et al., 1995). Diese Daten deuten darauf hin, dass ein erhöhter Score im Neurotizissmusbereich ein empfindlicher Marker für eine Depression sein könnte. Allerdings beschreibt die Forschungsgruppe von Duggan et al. auf der anderen Seite auch den Kritikpunkt, dass die klinische Assoziation von Neurotizissmus und Depression auch durch das Artefakt bedingt ist, dass die Ausprägungen eines höheren Neurotizissmuscores ja eben die Symptome einer Depression sind. Eine weitere Studie konnte ebenfalls einen Anstieg des Neurotizissmuscores vor und während einer schweren endogenen Depression aufzeigen, wobei in dieser Untersuchung der postmorbidem Wert des Neurotizissmus' nicht auf einem höheren Niveau blieb, sondern anschließend wieder auf den prämorbidem Ausgangswert sank (Ormel et al., 2004). Weiterhin unterstützen einige Studien die Hypothese, dass der Neurotizissmus zum Teil die erhöhte Komorbidität zwischen Depression und Angststörungen vermittelt (Andrews et al., 1990). Die genetische Überlappung zwischen diesen drei Komponenten lässt vermuten, dass bezüglich der Phänotypen von Neurotizissmus, Angst und Depression eine Wechselbeziehung besteht und dass das erfolgreiche Identifizieren dieser grundlegenden genetischen Zusammenhänge dazu beitragen würde, die Auswirkungen auf die menschliche Persönlichkeit besser zu verstehen und somit wiederum Rückschlüsse auf zwei häufige psychiatrische Erkrankungen (Depression und generalisierte Angststörung) gezogen werden könnten (Fullerton, 2006).

1.1.3 Genetik

Auf der Grundlage der beschriebenen Hinweise wurde diese Thematik auch zunehmend in Hinblick auf die genetische Ebene untersucht und es ist Forschungsgruppen gelungen, genetische Regionen zu identifizieren, welche den Neurotizismusscore beeinflussen. Es sind beispielsweise chromosomale Regionen ausfindig gemacht worden, welche in Verbindung mit dem Neurotizismus gebracht werden können und sich gleichzeitig mit denen der Depressionen überlappen (Fullerton, 2006). Derzeit fehlen zwar noch exakte Lokalisationen oder spezifische Gene, die man fokussieren könnte, aber es gibt bereits Studien, die einige potentielle Gene getestet haben. Die meisten dieser Studien untersuchten den 5-HTTLPR-(serotonin-transporter-linked-polymorphic-region)-Polymorphismus in der Promotorregion des Serotonin-transportergens, welcher kleine, aber statistisch signifikante Einflüsse auf den Neurotizismus hat (Sen et al., 2004). Des Weiteren wurde in einer aktuellen Untersuchung die Hypothese einer gemeinsamen genetischen Grundlage von laborchemischen Entzündungsparametern, wie dem C-reaktiven-Protein, Fibrinogen, ImmunglobulinG, und dem Neurotizismus erforscht, wobei in dieser Studie keine statistisch signifikante phänotypische oder genetische Gemeinsamkeit zwischen diesen beiden Komponenten gefunden werden konnte (Sas et al., 2014).

1.2 Nikotin

Anhand der recherchierten Daten wird deutlich, wie vielfältig die Effekte der unterschiedlichen Ausprägungen im Neurotizismusbereich sein können.

Auf welche Weise der Neurotizismusscore wiederum selbst beeinflusst wird und ob diese Einflussnahme bereits pränatal auftritt, soll in dieser Arbeit speziell für den Nikotinkonsum analysiert werden. Es ist bereits bekannt, dass Nikotin Auswirkungen auf das erwachsene Gehirn hat (Aceto et al., 1982) und hieraus entwickelt sich die Frage, inwieweit sich der maternale pränatale Nikotinkonsum zusätzlich auf das Gehirn der Ungeborenen auswirkt und welche Schlussfolgerungen daraus gegebenenfalls gezogen werden können.

1.2.1 Epidemiologische Daten

Tabelle 1: Prävalenz Rauchen Deutschland.

Alter (Jahre)	Männlich (%)	Weiblich (%)	Gesamt (%)
15 - 20	19,9	15,0	17,5
20 - 25	39,9	32,8	36,4
> 25	30,3	21,7	25,9
Insgesamt	30,5	21,2	25,7

Quelle: statistisches Bundesamt Deutschland, Mikrozensus 2009

In Deutschland wurden im Jahr 2012 82.405 Millionen Zigaretten im Wert von 24.261 Millionen Euro versteuert (statistisches Bundesamt 2013). Der Anteil von Rauchern liegt in Deutschland bei 25,7 Prozent, wobei es mehr männliche als weibliche Raucher gibt (*Tabelle 1*). Das Einstiegsalter liegt durchschnittlich bei 14,3 Jahren, wobei das Rauchen unter den Haupt- und Realschülern deutlich verbreiteter ist, als unter Gymnasiasten (BZgA Repräsentativerhebungen 2012). Laut der Gesellschaft für Konsumforschung (GfK) ist die Anzahl der Raucher im Jahr 2011 im Vergleich zu 2007 von 35,1 Prozent auf 29 Prozent gesunken (<http://www.pro-rauchfrei.org/pro-rauchfrei-ev/topthemen/tabaklobbyismus/28-politik/1544-zahl-nichtraucher.html>, 27.03.2012) Den stärksten Rückgang gab es diesbezüglich bei den 16- 19-Jährigen, deren Raucheranteil sich in diesem Zeitraum von 43 Prozent auf 21 Prozent halbiert hat. Anhand der GfK Marktforschung konnte bei den 20-29-Jährigen ebenfalls eine Abnahme des Raucheranteils von 54 Prozent im Jahr 2007 auf 37 Prozent im Jahr 2011 verzeichnet werden. Entsprechend dieser rückläufigen Zahlen lässt sich schlussfolgern, dass sich die Einstellung zum Thema Tabakkonsum in Deutschland verändert hat. Durch die zunehmende Einführung von Sanktionierungen gegenüber dem Rauchen und der immer stärker werdenden Abwertung durch die Gesellschaft, verliert das Rauchen an Bedeutung, wohingegen Nichtrauchen heute als selbstverständlich angesehen wird. Es sollte jedoch nicht vergessen werden, dass Tabakrauchen eine nach ICD-10 (F 17.2) und DSM-IV klassifizierte psychische Erkrankung darstellt.

1.2.2 zerebrale Auswirkungen und Psychiatrie

Nikotin ist, als Hauptinhaltsstoff der Zigarette, verantwortlich für das Abhängigkeitspotential des Rauchens. Nach etwa 10 bis 20 Sekunden erreicht die inhalierte Noxe durch Passieren der Blut-Hirn-Schranke das Mesencephalon und begünstigt dort die Freisetzung von verschiedenen Neurotransmittern, wie beispielsweise Dopamin (Marshall et al., 1997), Noradrenalin (Eränkö, 1955), Gamma-Aminobuttersäure (GABA) (Yang et al., 1996), Serotonin (Hery et al., 1977) und Glutamat (Gallinat et al., 2005). Es fungiert als Agonist an nikotinergen Acetylcholinrezeptoren, welche sich in den paravertebralen Ganglien des sympathischen und an allen Neuronen des parasympathischen Systems, an der motorischen Endplatte der quergestreiften Muskulatur und im zentralen Nervensystem (ZNS) befinden. Abgebaut wird das Nikotin durch hepatische Enzyme der CYP-P450-Gruppe. Das Gen Cytochrom P (CYP) 2A6 codiert hauptsächlich die Glucuronidase des Nikotinabbaus und ist bei jedem Menschen individuell unterschiedlich ausgeprägt (Bloom et al., 2013).

In der Vergangenheit konnte bereits gezeigt werden, dass eine Reihe von kognitiven und verhaltensbezogenen Funktionen durch Nikotin moduliert wird (Aceto & Martin, 1982). Dysfunktionen im Belohnungszentrum, vor allem der Kreislauf des mesocorticolimbischen dopaminergen und glutamatergen Systems, wurden ebenfalls durch chronischen Nikotinabusus beobachtet, wobei durch die Ausschüttung des Neurotransmitters Dopamin in diesem Gebiet erwiesenermaßen die Emotion Freude ausgelöst wird (Paterson et al., 2003). Auf der anderen Seite entstehen durch den Nikotinentzug Symptome wie Reizbarkeit, Konzentrationsstörungen, innere Unruhe, dysphorische Verstimmung, Schlafstörungen und nicht selten Gewichtszunahme, sodass mindestens von einer psychischen Substanzabhängigkeit ausgegangen werden muss. Anhand dieser beschriebenen Effekte des Nikotins auf die verschiedenen Neurotransmittersysteme ist davon auszugehen, dass Nikotin somit auch mit Veränderungen von zerebralen Strukturen einhergeht (Aceto et al., 1982). Auf der Grundlage dieser Informationen soll nun im Folgenden ein grober Überblick über den aktuellen Forschungsstand der nikotininduzierten zentralen Veränderungen und diesbezügliche Schlussfolgerungen gegeben werden.

Die Forschungsgruppe von Gallinat et al. (2007) konnte beispielsweise eine signifikant reduzierte Konzentration des N-Acetylaspartats (NAA) im linken Hippocampus bei Rauchern ($1,96 \pm 0,21$ g/L) gegenüber der nicht rauchenden Kontrollgruppe ($2,13 \pm 0,41$ g/L) nachweisen, wodurch die Hypothese einer neurotoxischen Wirkung des Nikotins weiter erhärtet wird, da NAA als neuronaler und axonaler Marker erachtet wird (Demougeot et al., 2001) und somit eventuell als Maß für die Dichte der Neuronen in den gemessenen Gebieten fungiert (Li et al., 1999). Eine andere Studie konnte später einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) zwischen pränatal Nikotin-exponierten Jugendlichen und der nicht exponierten Kontrollgruppe bezüglich einer schwächeren Rückmeldung im ventralen Striatum während der Belohnungsantizipation ($F_{\text{links}} = 14,98$, $F_{\text{rechts}} = 15,95$) herausarbeiten, was eventuell als Risikofaktor für einen späteren Substanzgebrauch oder die Entwicklung von Abhängigkeiten gewertet werden kann. In einer weiteren Untersuchung konnte sowohl die Abhängigkeit der Amplitude der akustisch-evozierten Potentiale, als auch das Rauchverhalten mit dem Neurotransmitter Serotonin und der dazugehörigen Promotorregion des 5-Hydroxytryptaminase-transporter (5-HTT)-Gens (SCL6A4) in Verbindung gebracht werden. Weiterhin konnte durch diese Forschungsgruppe eine signifikante Beeinflussung der Variable „Lautstärke“ durch die Faktoren „Rauchen“ und „Genotyp“ herausgearbeitet werden konnte (Gallinat et al., 2005). Die verminderte subjektiv empfundene Lautstärke bei den Rauchern spiegelt laut den Autoren einen leichten pharmakologischen Effekt durch das Nikotin wider, wobei sich in der Untersuchung kein Anzeichen von serotoningerger Hyperaktivität nachweisen ließ. Die vermutete Beeinflussung der serotoninergen Aktivität durch das Rauchen passt jedoch zu den Hinweisen, dass das Rauchen einen antidepressiven Effekt hat und deckt sich zusätzlich mit den Berichten von Rauchern über einen subjektiv empfundenen anxiolytischen Effekt durch Nikotinkonsum (Murphy et al., 2003).

Weiterhin wurden bereits 1998 strukturelle Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern im Okzipitalappen (einschließlich des primären sensorischen Bezirks und des Cuneus) gefunden, welcher nachweislich an der Verarbeitung von Aufmerksamkeit und der visuellen Wahrnehmung von Umweltreizen beteiligt ist (Corbetta et al., 1998). Diese Ergebnisse wurden als neuronales Korrelat der Nikotin-induzierten Steigerung der Aufmerksamkeit interpretiert, weil bekannt ist, dass Aufmerksamkeit die Aktivität der primären sensorischen Region verstärkt (Posner & Dehaene, 1994). Ein signifikant

verringertes Volumen und eine geringere Zelldichte der grauen Substanz in den frontalen Regionen (anteriöser cingulärer, präfrontaler und orbitofrontaler Kortex), Okzipitallappen und Temporallappen (einschließlich Gyrus parahippocampalis) konnten mehrere Jahre später in einer weiteren Studie bei Rauchern im Vergleich zur nicht rauchenden Kontrollgruppe nachgewiesen werden (Gallinat et al., 2006). Unterschiede bezüglich der grauen Substanz zeigten sich zwischen diesen Gruppen außerdem im Thalamus, Cerebellum und in der Substantia nigra, wobei auf der anderen Seite in Hinblick auf die weiße Substanz keine signifikanten Unterschiede eruiert werden konnten. Die topografische Verteilung der Differenzen zeigt eine Gemeinsamkeit mit den zerebralen Regionen, welche erfahrungsgemäß die Steuerung der Aufmerksamkeit, die Lokalisation des Arbeitsgedächtnisses und die verstärkte Wirkung von Noxen vermitteln. Diese Information könnte darauf hinweisen, dass zerebrale Strukturen, die mit der inhibitorischen Kontrolle des Verhaltens (beispielsweise der präfrontale Kortex) verbunden sind, mehr durch das Rauchen beeinträchtigt werden, als Regionen, die mit impulsivem Verhalten (zum Beispiel das ventrale Striatum) verknüpft sind (Gallinat et al., 2002). Diese Ergebnisse unterstreichen die Studie von Levin et al., die 1998 durch neurokognitive Untersuchungen einen aufmerksamkeitssteigernden Effekt durch Nikotinanwendung beweisen konnten. Auch die Arbeitsgruppe von Jacobsen et al. konnte 2005 bei jugendlichen Rauchern eine akute Beeinträchtigung der verbalen Gedächtnisleistung und des Arbeitsgedächtnisses während der Rauchentwöhnung im Gegensatz zur nicht rauchenden Kontrollgruppe herausarbeiten. Ein früher Beginn mit dem Rauchen korrelierte hierbei zusätzlich mit der Schwere der kognitiven Einschränkung (Jacobsen et al., 2005).

Viele Ergebnisse dieser Studien unterstreichen die Annahme, dass Nikotin ebenfalls einen Einfluss auf die Psyche des Menschen hat und somit auch die Persönlichkeitseigenschaften modulieren kann. Interessant ist hierbei nun hauptsächlich der Bezug auf Ungeborene, die einer in utero Nikotinexposition ausgesetzt sind, und die Frage, inwieweit diese Veränderungen auf deren spätere Adoleszenz übertragen werden können.

1.3 Schwangerschaft

1.3.1 Physiologische Veränderungen

Um diese Thematik untersuchen zu können, ist es wichtig, die physiologischen Veränderungen während der Gravidität zu kennen und mit einzuschließen, um gegebenenfalls Rückschlüsse ziehen zu können. Dieser Abschnitt beschränkt sich dabei nur auf die zum Thema führenden strukturellen Veränderungen.

Im Verlauf der Schwangerschaft kommt es physiologisch zu einer deutlichen Zunahme der Nikotinrezeptoren beim Fetus. Die Entwicklung der verhältnismäßig circa 15-prozentig höheren Konzentration an nikotinergen Acetylcholinrezeptoren auf der fetalen Seite beginnt allerdings erst im Anschluss an die Organogenese, folglich im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft (Lambers et al., 1996). Es ist dementsprechend anzunehmen, dass Nikotin als teratogene Substanz besonders in diesem Zeitraum Schäden verursacht und weniger zu Beginn der Schwangerschaft. Aufgrund der hochregulierten Rezeptorendichte erleiden die Neugeborenen, die einer Nikotinexposition in utero ausgesetzt waren, häufig innerhalb der ersten zwei Tage postnatal ein Nikotinentzugssyndrom. Hierbei lassen sich unterschiedliche Symptome wie arterieller Hypertonus, gesteigerte Irritabilität, Tremor und asymmetrische Reflexe in dosisabhängiger Ausprägung feststellen (Garcia-Algaro et al., 2004).

1.4 Pränataler Nikotinkonsum

1.4.1 Epidemiologie

Nikotin ist die am häufigsten konsumierte Substanz während der Schwangerschaft. Die Prävalenz liegt diesbezüglich in den einkommensstarken Ländern bei 13-25 % und steigt rapide in den einkommensschwächeren Ländern (Report on the global tobacco epidemic 2008). Trotz der breit erforschten und bekannten Risiken des Nikotinkonsums rauchen circa 13 Prozent der amerikanischen Frauen während der Schwangerschaft (Tong et al., 2013) und mindestens 30 % der US-Amerikanerinnen sind vor oder während ihrer Gravidität dem Passivrauchen ausgesetzt (Chen et al., 2010). In Europa

liegt die Prävalenz der maternalen in utero Nikotinexposition bei 19 % (Giersiepen et al., 2013) und obwohl v.a. in Deutschland eine ausgiebige ärztliche Aufklärung erfolgt, rauchen dennoch ein Viertel aller Schwangeren (Bardy et al., 1993).

1.4.2 Pathophysiologie und Folgen

Es gibt mittlerweile genügend Indizien, dass maternaler Nikotinkonsum während der Schwangerschaft schwerwiegende zentralnervöse Folgen für die Kinder haben kann. Mit einer pränatalen Nikotinexposition werden Schädigungen wie Plazentainsuffizienz durch den vasokonstriktiven Effekt des Nikotins und daraus resultierende intrauterine Wachstumsretardierungen (Wang et al., 2002), erhöhte perinatale Sterblichkeit (Law et al., 2003), niedriges Geburtsgewicht, Frühreife, verminderter Intelligenzquotient (Abreu-Villaca et al., 2004), angeborene Abnormalitäten und auch der plötzliche Kindstod (Robinson et al., 2002) in Zusammenhang gebracht. Ein weiteres Risiko besteht in einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Frühgeburt, welches vor allem durch maternalen Nikotinkonsum in dem ersten Trimenon verursacht wird (Lambers et al. 1996). Bei der bereits erwähnten Plazentainsuffizienz kommt es häufig zu einer Flussumkehr in der Arteria umbilicalis, was zu 50 % Tabak-assoziiert ist (Ertan et al., 2004). Diese pränatale Funktionsstörung ist bei der Hälfte der Neugeborenen mit zerebralen Anomalien assoziiert und führt bei 28 % sogar zu intrazerebralen Blutungen (Ganapathy et al., 1999). Das verminderte Geburtsgewicht konnte in einigen Studien nicht nur durch aktiven maternalen Nikotinabusus, sondern auch durch passives Rauchen während der Schwangerschaft (zum Beispiel durch den Vater) beobachtet werden (Eskenazi et al., 1999) und scheint vor allem durch das Rauchen im letzten Trimenon verursacht zu werden (Lambers et al., 1996). Es sei hierbei jedoch zu erwähnen, dass in dieser Untersuchung die direkte maternale Nikotinexposition trotz dessen einen deutlich größeren Einfluss auf das Geburtsgewicht hatte. Laut den Autoren scheint diese Folgeerscheinung der fetalen Hypoxie entweder durch die verringerte plazentare Durchblutung (auf der fetalen Seite) oder aber möglicherweise durch das Kohlenmonoxid, welches einen höheren Spiegel an Carboxyhämoglobin produziert, bedingt zu sein (Cole et al., 1972). Es wird angenommen, dass die pränatale Nikotinexposition den wichtigsten und größten Effekt auf das Geburtsgewicht in den Entwicklungsländern hat (Kramer et al., 1987). Weiterhin konnte in einer Studie eruiert werden, dass die Kinder,

die einer in utero Nikotinexposition ausgesetzt waren, eine Wachstumsreduktion des Kopfumfangs von 0,13 mm/Woche, ein geringeres Wachstum (-0,04mm/Woche) bezüglich des biparietalen Durchmessers, um 0,12 mm kleinere Seitenventrikel und einen um 0,08 mm verringerten transzerebellären Durchmesser im Gegensatz zur nicht exponierten Kontrollgruppe aufzeigten (Roza et al. 2007). Ebenfalls konnte dabei festgestellt werden, dass eine Entwöhnung während der Schwangerschaft zur Verhinderung dieser Umfangsminderung führte. Eine weitere Theorie ist der Zusammenhang zwischen der pränatalen Nikotinexposition und einer verzögerten sprachmotorischen Entwicklung der Kinder. Diese Behauptung wird durch die Arbeitsgruppe von Obel et al. (1998) begründet, die die Sprachfähigkeit von acht Monate alten Säuglingen in einer longitudinalen Kohortenstudie untersuchten. Das Ergebnis ihrer Forschungsarbeit ergab einen dosisabhängigen Zusammenhang zwischen der Anzahl der gerauchten Zigaretten in der Schwangerschaft und der verspäteten Sprechfähigkeit der dazugehörigen Kinder (Obel et al. 1998). Die Arbeitsgruppe von Jacobsen et al. hat sich 2005 mit dem Effekt des Nikotinentzugs auf das visuell-räumliche Gedächtnis von rauchenden Jugendlichen beschäftigt, die während ihrer pränatalen Phase einer Nikotinexposition ausgesetzt waren, gegenüber einer nicht exponierten rauchenden Kontrollgruppe. Dabei fanden sie heraus, dass bei der Gruppe mit pränataler Nikotinexposition nach 24-stündiger Abstinenz das visuell-räumliche und auch das verbale Gedächtnis vermindert waren. Dieses Ergebnis korrelierte mit der gesteigerten Aktivierung des linken Gyrus parahippocampalis und des bilateralen Hippocampus, sodass auf eine Korrelation zwischen pränatalem Nikotinkonsum und der beeinträchtigten Funktion des medialen Temporallappens geschlossen werden kann (Jacobsen et al. 2005).

Des Weiteren gibt es zahlreiche Hinweise darauf, dass ein pränataler Nikotinkonsum multiple Neurotransmittersysteme und synaptische Verschaltungen beeinflusst (Muneoka et al., 1997). Es zeigten sich in der Forschungsarbeit von Muneoka et al. erhöhte Prävalenzen bei Verhaltensproblemen, einschließlich Reizbarkeit, oppositionellem Verhalten, Verhaltensstörungen und der Diagnose des Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndroms (ADHS), welche zum Teil ebenfalls kausal mit dem maternalen Tabakrauchen während der Schwangerschaft in Zusammenhang gebracht werden konnten. Da Nikotin durch das Penetrieren der Plazentaschranke den Fetus erreicht, ist es vorstellbar, dass dieses eventuell permanent das mesolimbisch-dopaminerge System modifiziert, sodass eine gesteigerte

Anfälligkeit zur Nikotinabhängigkeit in der späteren Adoleszenz entsteht (Niaura et al., 2001). In der Forschungsarbeit von Fergusson et al. konnte bereits 1998 nachgewiesen werden, dass ein mütterlicher Nikotinabusus während der Schwangerschaft mit den zuvor erwähnten externalen Problemen wie Aufmerksamkeitsdefiziten, herausforderndem Benehmen, Verhaltensstörungen, sowie zusätzlich auch mit einer höheren Rate an Alkohol- und Substanzmissbrauch bei den Heranwachsenden assoziiert ist. Diese Ergebnisse gingen mit einer klaren Dosis-Wirkung-Beziehung zwischen den gerauchten Zigaretten während der Schwangerschaft und der Prävalenz von negativen Verhaltensweisen der Kinder einher und waren bei den männlichen Jugendlichen stärker ausgeprägt als bei den weiblichen. Diese Kinder präsentierten in ihrer Adoleszenz eine erhöhte Quote an regelwidrigem Verhalten und neigten häufiger zu Aggressivität (Fergusson et al. 1998). Zusätzlich wurde in dieser Studie der Zusammenhang zwischen dem maternalen Rauchen und einer Reihe von weiteren ungünstigen Faktoren, wie sozioökonomische Benachteiligung, gestörte Kindererziehung, familiären Problemen und zwischenmenschlichen Auffälligkeiten bezüglich der Eltern herausgearbeitet.

In den beschriebenen Studien wurden die Beobachtungen der Nikotinexposition zum Teil nicht nur auf die pränatale Phase beschränkt, sondern auch während der Stillperiode untersucht, wobei ebenfalls Zusammenhänge beobachtet werden konnten (Obel et al. 1998). Diese Ansätze geben eventuell erste Hinweise darauf, dass auch der Nikotinkonsum während der Stillzeit einen erheblichen Effekt auf die ZNS-Entwicklung der Kinder haben könnte.

Anhand der überblicksartig dargestellten Studien konnten genügend Anhaltspunkte für eine mögliche Korrelation zwischen dem pränatalen maternalen Nikotinkonsum und dadurch bedingten Veränderungen auf der Ebene der Persönlichkeitseigenschaften, im Speziellen dem Neurotizismusbereich, gefunden werden. Zusätzlich konnten einige Forschungsgruppen nicht nur pathophysiologische Veränderungen, sondern auch Indizien für eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer eigens entwickelten Nikotinabhängigkeit im späteren Leben der exponierten Kinder finden.

1.5 Hypothesen und abgeleitete Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

Die pränatale Nikotinexposition kann zu Dysregulationen in der Entwicklung des zentralen Nervensystems führen und geht mit einem erhöhten Risiko einher, an psychiatrischen Beschwerdebildern zu erkranken (Ernst et al. 2001). Aufgrund der aktuellen Studienlage wird angenommen, dass hierbei jedoch nicht nur das „Alles-oder-nichts“-Prinzip wichtig zu sein scheint (Clifford et al, 2012). Weiterhin gibt es Hinweise darauf, dass eine pränatale Nikotinexposition einen Einfluss auf das spätere eigenständige Rauchen der Jugendlichen hat (Cornelius et al, 2012).

Auf dem Hintergrund dieser Informationen basierend, werden für die vorliegende Untersuchung folgende Erwartungen formuliert:

Hypothese 1:

Kinder mit einer pränatalen Nikotinexposition weisen, im Gegensatz zur Kontrollgruppe ohne pränatale Nikotinexposition, während der Adoleszenz einen höheren Score im Neurotizismusbereich auf.

Hypothese 2:

Jugendliche, deren Mütter während der Schwangerschaft geraucht haben, rauchen signifikant häufiger als Jugendliche, deren Mütter während der Schwangerschaft nicht geraucht haben.

Fragestellung 1

Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der gerauchten Zigaretten der Mütter in der Schwangerschaft und der Höhe des Neurotizismusscores der Jugendlichen?

Fragestellung 2

Korreliert die Anzahl der maternal pränatal gerauchten Zigaretten signifikant mit der Anzahl der gerauchten Zigaretten der Jugendlichen?

Fragestellung 3

Werden die Geschlechter bezüglich ihres Neurotizismusscores durch pränatale Nikotinexposition unterschiedlich stark beeinflusst?

Fragestellung 4

Korreliert der Beginn des Rauchens der Jugendlichen innerhalb der Raucherkohorte mit der Anzahl der gerauchten Zigaretten der Mütter während der Schwangerschaft?

2. Material und Methoden

2.1 Studienablauf

IMAGEN ist eine prospektive Multicenterstudie, die sowohl zerebrale Magnetresonanztomografie-Untersuchungen (MRT) von jugendlichen Probanden, als auch genetische Analysen und die dazugehörigen Verhaltens- und neuropsychologischen Beurteilungen umfasst. Es handelt sich hierbei um eine europaweite Forschungsgruppe mit insgesamt acht Studienzentren in England, Irland, Frankreich und Deutschland. Es ist die erste multizentrische Studie mit der Verknüpfung zwischen Genetik, Neurologie, Psychiatrie und bildgebenden Verfahren, die das Ziel hat, genetische und neurobiologische Grundlagen in Bezug auf individuelle Variabilität der Impulsivität, verstärkter Empfindlichkeit und emotionaler Reaktivität zu identifizieren. Es wurde dabei untersucht, wie sehr sich diese Eigenschaften auf die Entwicklung eventueller psychiatrischer Störungen auswirken.

Um die Durchführbarkeit der Studie zu überprüfen, wurde vorab eine Pilotstudie von 50 Teilnehmern durchgeführt. Insgesamt wurden 2000 Jugendliche, davon 300 in Berlin, im Alter von 14 Jahren untersucht.

2.1.1 Rekrutierung der Probanden

Die Rekrutierung der Jugendlichen erfolgte in Form von Schulbesuchen, bei denen Präsentationen und Kurzfilme über die IMAGEN-Studie gezeigt wurden. Zusätzlich gab es ein Informationspaket, welches bei Interesse mit nach Hause genommen werden konnte. Nebenher wurde für diese Studie eine Jugend-orientierte Webseite entwickelt, welche Informationen zu allen Aspekten der Studie sowie einen Film über DNA-Analysen und neuronale Bildgebung beinhaltet und die bei Bedarf anschließend von den potentiellen Probanden besucht werden konnte. Nach ein paar Tagen, in denen die Familien in Ruhe über eine eventuelle Teilnahme nachdenken konnten, erfolgte dann ein Telefoninterview mit den Eltern, um Ein-und Ausschlusskriterien zu erheben und somit die Auswahl der Probanden zu treffen. Wenn eine Familie für die Studie geeignet war, mussten sowohl die Eltern, als auch die Jugendlichen abschließend noch die schriftliche Einverständniserklärung unterzeichnen.

2.1.2 Einschlusskriterien

Ein Einschlusskriterium war das Alter von 14 Jahren +/- 6 Monate, wobei das Geschlecht keine Rolle spielte. Weiterhin wurde darauf geachtet, dass die Rekrutierung hauptsächlich in geografischen Regionen erfolgte, die sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung ethnisch möglichst gering unterschieden, um Stratifizierungseffekte zu vermeiden. Die Grundlage zur Minimierung der ethnischen Heterogenität bestand in dem bevorzugten Einschluss von Jugendlichen, deren Eltern und vier Großeltern in Deutschland (beziehungsweise dem Land der Rekrutierung) geboren wurden. Die Begründung für die möglichst homogene Ethnizität bezog sich hierbei vor allem auf die genetischen Analysen, um ethnische Störfaktoren diesbezüglich möglichst zu vermeiden. Außerdem wurde versucht, eine möglichst hohe Variabilität bezüglich des sozioökonomischen Status, der akademischen Leistungen und Verhaltensstörungen beziehungsweise emotionaler Funktionen zu erzielen, um die Vielfalt der genetischen Analyse zu erhöhen. Für diesen Effekt wurden Probanden aus Gymnasien, Realschulen, Berufsschulen, Gesamtschulen, Hauptschule und auch Sonderschulen rekrutiert.

2.1.3 Ausschlusskriterien

Das Überprüfen der Ausschlusskriterien erfolgte über einen ausführlichen Fragebogen, der durch die Eltern ausgefüllt wurde. Dieser beinhaltete Fragen zum Ablauf der Schwangerschaft und der Geburt, zur vergangenen Krankengeschichte und zum aktuellen Gesundheitszustand des Kindes, und zu eventuellen MRT-Kontraindikation, wie metallische Implantate, nicht entfernbare Piercings, metallische Fremdkörper im Auge, Tattoos am Oberkörper oder Kopf, Prothesen, Klaustrophobie oder Schwangerschaft des Kindes. Krankheiten, die zum Ausschluss der Studie führten waren Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, Diabetes mellitus Typ I, Ernährungs- oder Stoffwechselerkrankungen, Muskeldystrophien, maligne Erkrankungen/ Hirntumore, Herzvitien, Aneurysmen, Schwerhörigkeit, Sehstörungen, Schizophrenie, bipolare Persönlichkeitsstörungen, schwere neurologische Entwicklungsstörungen, Epilepsien und bakterielle ZNS-Infektionen. Jeder einzelne Punkt wurde mit den Eltern durch einen Forschungsmitarbeiter am Telefon noch einmal zusätzlich besprochen.

2.1.4 Baseline

In der Baseline-Studie erfolgte die Bearbeitung von computergestützten Persönlichkeitsfragebögen, welche sowohl von den Jugendlichen, als auch von den Eltern, von zu Hause aus beantwortet wurden. In der Klinik erfolgten anschließend elterliche Fragebögen zu klinischen Symptomen, Persönlichkeit, Familie und Umwelt. Bei den Jugendlichen wurden am Standort ebenfalls Fragen zu klinischen Symptomen, Persönlichkeit, Familie und Umwelt gestellt, und zusätzlich neuropsychologische Tests, strukturelle und funktionelle Magnetresonanztomografien (fMRT) und Blutentnahmen, die der genetischen Analyse dienten, durchgeführt.

2.1.5 Follow-up

Nach zwei Jahren (2011) wurden die Jugendlichen im Alter von durchschnittlich 16 Jahren erneut untersucht. Diesmal beschränkte sich die Datenerhebung auf Persönlichkeitsfragebögen, welche via Internet von zu Hause aus beantwortet werden konnten. Der Hintergrund dieser Nachuntersuchung war die Erforschung verschiedener Persönlichkeitseigenschaften und deren Veränderungen in einem prägenden Zeitabschnitt, wie der Pubertät, mit dem Ziel, eventuell kausale Rückschlüsse ziehen zu können.

Aktuell 2013/2014 läuft das zweite Follow-up der IMAGEN-Studie, in dem die Jugendlichen nun durchschnittlich 18 Jahre alt sind. In diesem Forschungsabschnitt werden erneut MRT-Untersuchungen, Persönlichkeitsfragebögen und zusätzlich Blutentnahmen zur Genanalyse durchgeführt.

2.2 Studiendesign

2.2.1 Probandenkollektiv

Es wurden insgesamt 2462 Jugendliche mit einem Durchschnittsalter von 14,4 Jahren (SD = 0,45) untersucht, wobei 841 Personen (50,9 %) dem weiblichen Geschlecht und 810 Personen (49,1 %) dem männlichen Geschlecht zugeordnet werden konnten. Insgesamt fehlte bei 865 Probanden die Angabe des Alters und 676 Jugendliche gaben ihr Geschlecht nicht an.

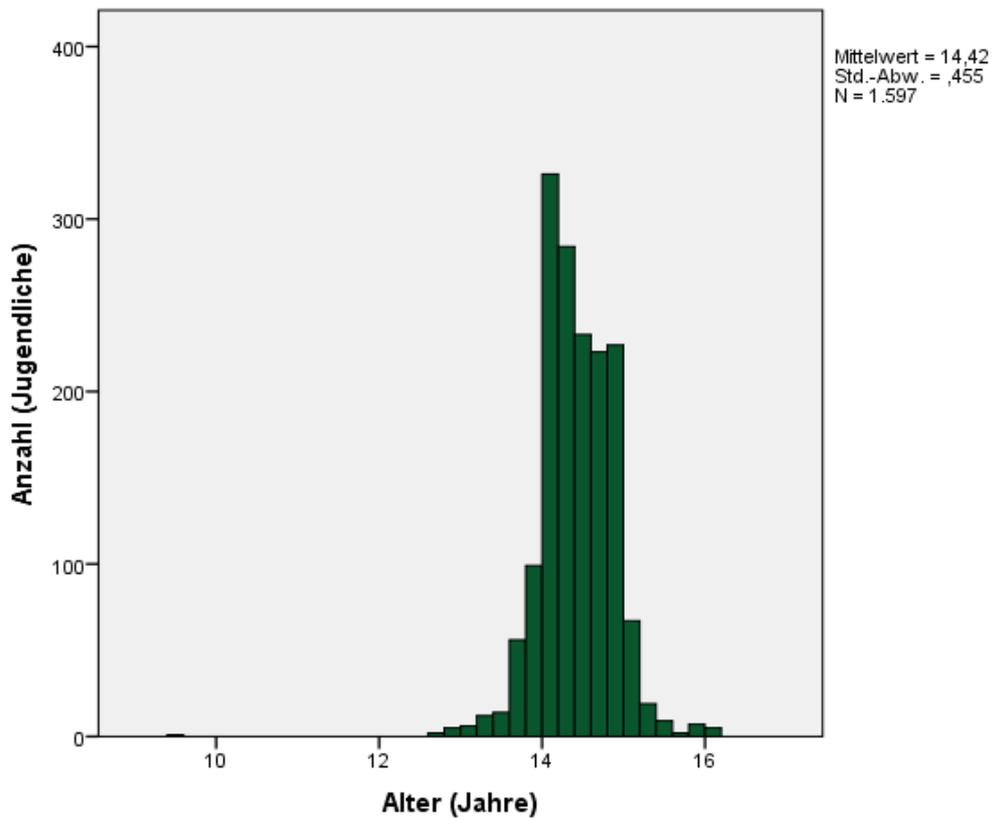


Abbildung 1: Altersverteilung

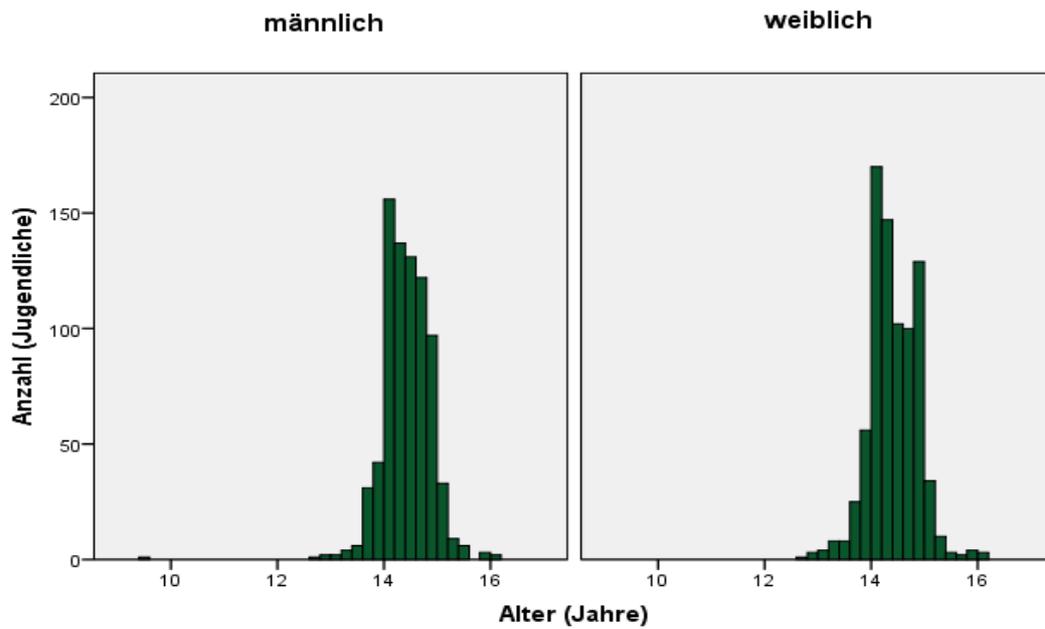


Abbildung 2: geschlechtsspezifische Altersverteilung

Tabelle 2: Beschreibung des Probandenkollektivs.

Jugendliche N = 2462	
Alter – Jahre ¹ (SD ²)	14,42 (0,5)
<i>fehlend N=865</i>	
Geschlecht m/w	810/841
<i>fehlend N=676</i>	
Raucher N (Prozent)	220 (13,1)
<i>fehlend= 780</i>	
Eltern N = 2462	
Raucher N (Prozent)	485 (20,6)
<i>fehlend N=1977</i>	

¹Mittelwert, ² Standardabweichung

2.2.2 Kognitive Tests

In der IMAGEN-Studie wurde mit zwei verschiedenen Softwareprogrammen, DAWBA („Development and Well-Being Assessment“) und Psytools gearbeitet, wobei in dieser Arbeit nur Fragebögen aus dem Psytools-Programm zu den Analysen verwendet wurden, welche im weiteren Verlauf kurz erläutert werden. Diese Software bietet eine digitalisierte Plattform zur Datenerhebung verschiedener kognitiver Fragebögen, die es ermöglicht, dass die Probanden die Fragen computergestützt von zu Hause beantworten können. Um sich bei dem Psytools-Programm anzumelden, war die Eingabe des Geburtsdatums sowie des Geschlechts der Eltern notwendig, was zum einen der Identifikation diente und zum anderen weitere demografische Informationen lieferte. Zusätzlich wurden die Eltern nach ihrem Schulabschluss gefragt, um auch den Bildungsaspekt in die Analysen einfließen lassen zu können. Weiterhin wurde durch die Fragen überprüft, ob die Umgebungssituation zur Beantwortung angemessen war. Es sollte hiermit detektiert werden, ob die Jugendlichen die Fragen beispielsweise im Beisein anderer Personen, in Eile oder auch bei einem zu lauten Lärmpegel beantworteten und die Ergebnisse somit eventuell nicht verwertet werden konnten. Die Persönlichkeitsfragebögen wurden hierbei in einer pseudorandomisierten Reihenfolge präsentiert.

NEO-FFI

Der NEO-FFI ist ein Persönlichkeitstest, welcher die fünf Persönlichkeitsdimensionen Extraversion, Offenheit für Erfahrungen, Verträglichkeit, Gewissenhaftigkeit und Neurotizismus misst. Der Fragebogen beinhaltet 5 Skalen mit insgesamt 60 Items, wovon sich jeweils 12 Items auf eine Dimension beziehen. Diese Items sind in Form von Aussagen formuliert, die sowohl positiv als auch negativ gepolt und mittels einer fünfstufigen Zustimmungsskala innerhalb von ca. 100 Minuten zu beantworten sind. Bei der Auswertung werden Punktskizzen für jede einzelne Dimension berechnet und mit den populationsbezogen normierten Standardabweichungen/Mittelwerten verglichen. Eine höhere oder niedrigere Ausprägung bei den Dimensionen bedeutet aber lediglich eine signifikante Abweichung des jeweiligen Normwertes und hat keinerlei Krankheitswert.

Die Reliabilität des NEO-FFI beträgt für die Dimension des Neurotizismus $\alpha = 0,87$ und die Retest-Reliabilität des Fragebogens (Intervall: fünf Jahre, $N = 1730$) liegt zwischen $r_{tt} = 0,71$ (Verträglichkeit) und $r_{tt} = 0,82$ (Extraversion) (Borkenau et al. 2008). Durch die Faktorenanalysen der Skalen und der Items konnte eine Konstruktvalidität des Fragebogens bewiesen werden (Borkenau et al. 2008).

ESPAD

Der „European School Survey Project on Alcohol and Drugs“- Fragebogen umfasst 53 Items zum Thema Substanzabhängigkeiten, wobei sich fünf Fragen auf das Rauchen beziehen. Abgefragt werden hierbei die Möglichkeit der Anschaffung von Zigaretten, die Gesamtanzahl der gerauchten Zigaretten, die Anzahl der gerauchten Zigaretten in den letzten 30 Tagen und der Zeitpunkt des ersten Rauchens.

FTND

Der „Fagerström test for nicotine dependence“ (FTND) ist ein internationaler Fragebogen, der weltweit am häufigsten benutzt wird, um eine Tabakabhängigkeit zu beweisen und zu quantifizieren. Dieser Test beinhaltet Fragen zum Rauchverhalten und korreliert zusätzlich mit biometrischen Werten wie beispielsweise dem CO-Gehalt der Ausatemluft oder dem Cotinin-Spiegel im Blut oder Urin. Cotinin ist ein Abbauprodukt des Nikotins mit einer Halbwertszeit im Körper von 19 bis 40 Stunden und eignet sich somit gut zur Sicherung einer Belastung. Der FTND beinhaltet sechs Items, welche je nach Antwort eine Gesamtpunktzahl zwischen null und zehn ergeben. Der

Goldstandard zur Identifizierung einer hohen Nikotinabhängigkeit liegt bei einem cut-off von sechs Punkten. Außerdem scheint dieser Fragebogen ebenfalls dabei hilfreich zu sein, um die Entwöhnungswahrscheinlichkeit vorherzusagen (J. de Leon et al. 2003).

Tabelle 3: FTND-Fragebogen.

1. Wann nach dem Aufwachen rauchen Sie Ihre erste Zigarette?			
Innerhalb von 5 Min. (3)	06-30 Min. (2)	31-60 Min. (1)	nach 60 Min. (0)
2. Finden Sie es schwierig, an Orten, wo das Rauchen verboten ist (z.B. Kirche, Bücherei, Kino usw.), das Rauchen zu unterlassen?			
ja (1)	Nein (0)		
3. Auf welche Zigaretten würden Sie nicht verzichten wollen?			
Die erste am Morgen (1)	Andere (0)		
4. Wie viele Zigaretten rauchen Sie im Allgemeinen pro Tag?			
31 und mehr (3)	21-30 (2)	20-11 (1)	Bis 10 (0)
5. Rauchen Sie am Morgen im Allgemeinen mehr als am Rest des Tages?			
Ja (1)	Nein (0)		
6. Kommt es vor, dass Sie rauchen, wenn Sie krank sind und tagsüber im Bett bleiben müssen?			
Ja (1)	Nein (0)		
Auswertung			
0 - 2 Punkte: sehr geringe Abhängigkeit			
3 - 4 Punkte: geringe Abhängigkeit			
5 Punkte: mittlere Abhängigkeit			
6 - 7 Punkte: starke Abhängigkeit			
8 - 10 Punkte: sehr starke Abhängigkeit			

Quelle: Heatherton TF et al. 1991

In der vorliegenden Arbeit wurden sowohl das Item der ersten gerauchten Zigarette aus dem ESPAD-Fragebogen, als auch die durchschnittliche tägliche Zigarettenanzahl und die ermittelte Nikotinabhängigkeit aus dem FTND-Fragebogen in den Analysen verwendet.

PBQ

Der „Pregnancy and Birth“-Fragebogen untersucht die Exposition von Kindern gegenüber potentiell schädigender Bedingungen und Substanzen, wie zum Beispiel maternaler Alkohol- und Nikotinkonsum vor und während der Schwangerschaft, die pränatalen medizinischen und physikalischen Bedingungen der Kinder und Mütter und zusätzlich die postnatale Nutrition. Um die Vertraulichkeit der Substanzbewertung zu betonen und einen möglichst zuverlässigen Selbstbericht zu gewährleisten, wurden die Eltern darauf hingewiesen, dass die Informationen der Fragebögen nicht von anderen Familienmitgliedern einsehbar sind und auch in weiteren Interviews nicht erwähnt werden.

2.3 Deskriptive Statistik

2.3.1 pränatales Rauchen

Den Fragebogen „pregnancy and birth“ haben 1689 von insgesamt 2462 Probanden beantwortet. Bei 779 Probanden fehlte die Angabe, viermal gab es die Angabe „-2“, welche bedeutet, dass die Angabe nicht valide ist und zwei Väter gaben an, bezüglich des Rauchverhaltens in der Schwangerschaft nichts zu wissen. Diese Studienteilnehmer wurden für die analytische Statistik nicht mehr berücksichtigt, da das pränatale Rauchen der Mütter der Ausgangswert aller Berechnen war. Aus der deskriptiven Statistik geht hervor, dass 14,1 % (N=238) der Mütter während der Schwangerschaft geraucht haben. Während des ersten Trimenons haben 11,1 % (N=188) null bis zehn Zigaretten am Tag geraucht, bei 2,4 % (N=40) waren es 11 bis 20 Zigaretten täglich und 0,5 % (N=8) der Mütter rauchten mehr als 20 Zigaretten am Tag. Im zweiten Trimenon rauchten 11,8 % (N=199) der Mütter null bis 10 Zigaretten täglich, 1,8 % (N=30) 11-20 Zigaretten am Tag und 0,3 % (N=6) mehr als 20 Zigaretten täglich. Während des dritten Trimenons rauchten 11,6 % (N=196) der Mütter zwischen null und zehn Zigaretten am Tag, bei 1,8 % (N=31) waren es 11 bis 20 Zigaretten täglich und 0,3 % (N=6) der Mütter rauchten mehr als 20 Zigaretten am Tag. Zusammenfassend lässt sich ein Rückgang von anfänglich 14,0 % (N=236) im ersten Trimenon auf 13,9 % (N=235) im zweiten Trimenon bis hin zu 13,7 % (N=233) im letzten Trimenon verzeichnen (*Tabelle/Abbildung 4*).

Tabelle 4: Prävalenz maternalen pränataler Nikotinabusus.

Zigaretten/Tag	Trimenon 1 N= 236	Trimenon 2 N= 235	Trimenon 3 N= 233
< 11	188	199	196
11-20	40	30	31
> 20	8	6	6

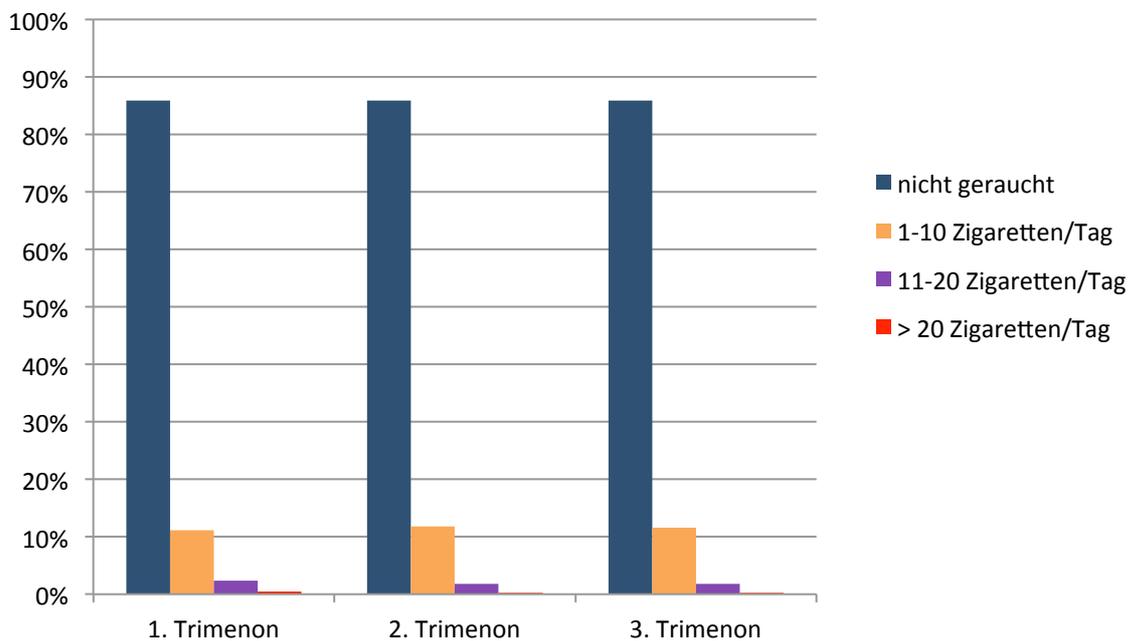


Abbildung 4. Prävalenz des maternalen pränatalen Nikotinkonsums (n=1689)

2.3.2 Neurotizismus

Den NEO-FFI-Fragebogen haben insgesamt 1667 Jugendliche von 2462 Teilnehmern valide beantwortet. Daraus folgt, dass 795 Angaben aus verschiedenen Gründen fehlten oder aus der Statistik ausgeschlossen wurden, weil beispielsweise die zusätzliche Angabe des Geschlechts fehlte. Der Mittelwert des Neurotizismusscores liegt bei den Jugendlichen bei 23,1 mit einer SD von 7,4. In der Unterteilung sind es bei den männlichen Jugendlichen 21,4 mit einer SD von 7,2 und bei den Mädchen etwas höher bei 25,1 mit einer SD von 7,26 (Tabelle 3).

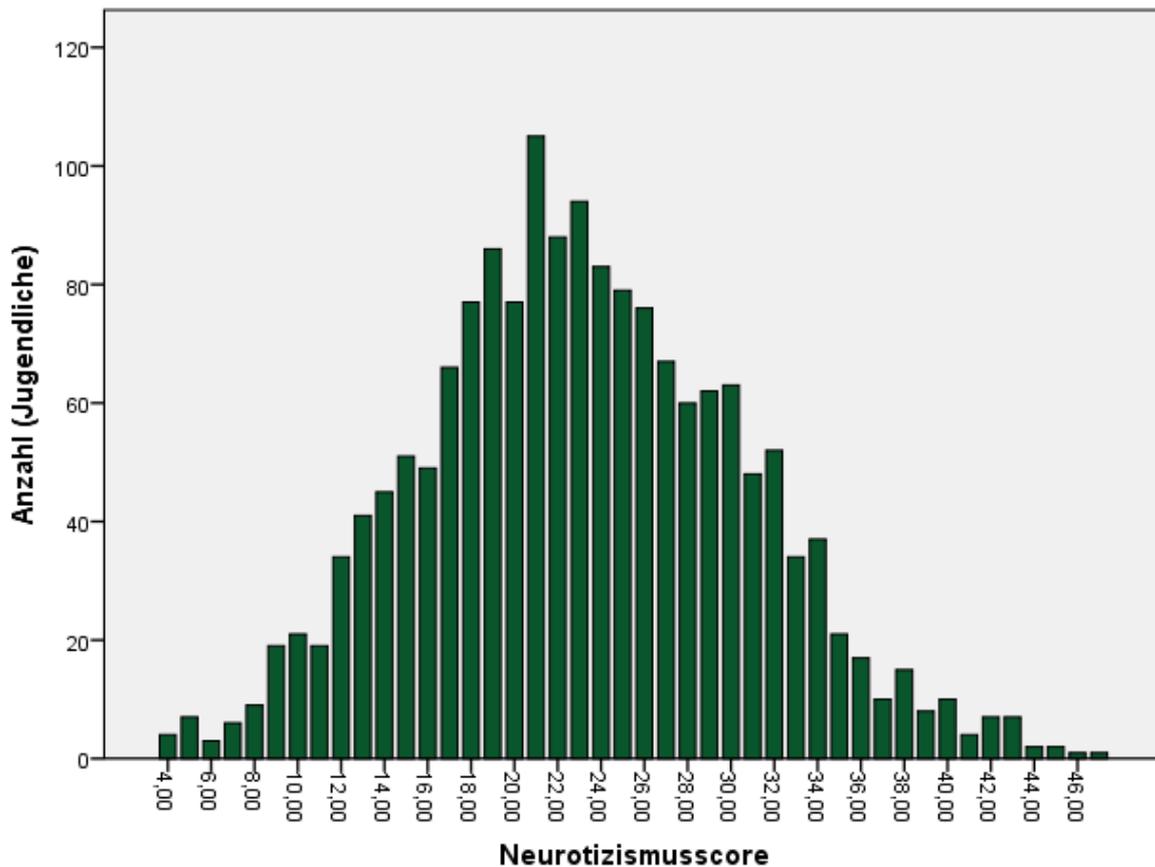


Abbildung 5: Neurotizismusscore Jugendliche

Tabelle 5: Neurotizismus Jugendliche.

Neurotizismus	Jugend N=1667	männlich N=806	weiblich N= 834
	<i>fehlend=795</i>	<i>fehlend=4</i>	<i>fehlend=7</i>
Median	23,0	21,0	25,0
Minimum	4,0	4,0	4,0
Maximum	47,0	47,0	45,0
Mittelwert	23,1	21,4	24,8
SD	7,4	7,2	7,3

2.3.3 eigenständiges Rauchen

Die Frage nach dem Nikotinkonsum wurde von 220 Jugendlichen positiv beantwortet, wovon 218 Probanden zusätzlich ihr Geschlecht angaben und somit für die Berechnungen verwendet werden konnten. Insgesamt gab es 1462 (59,4 %) Nichtraucher, wovon 723 weiblich und 709 männlich waren. Von den Jungen gaben 10,5 % an, täglich weniger als 11 Zigaretten zu rauchen, bei den Mädchen waren es 11,1 %. 1,6 % der männlichen und 2,9 % der weiblichen Jugendlichen rauchten laut eigenen Angaben zwischen 11 und 20 Zigaretten am Tag. Bei lediglich 0,2 % der Jungen und 0,1 % der Mädchen konnte ein Nikotinkonsum von mehr als 21 Zigaretten am Tag festgestellt werden, wobei sich die Prozentangaben jeweils auf die Gesamtanzahl der Jugendlichen bezieht (*Tabelle 6.1*).

Anhand des FTND-Fragebogens ließ sich bei 97,8 % von 37 rauchenden Jungen keine Abhängigkeit feststellen. 1,8 % waren leicht abhängig und bei jeweils 0,2 % ließ sich eine mittlere bzw. starke Nikotinabhängigkeit nachweisen. Bei den weiblichen Probandinnen ließ sich bei 96,5 % von 37 rauchenden Mädchen keine Abhängigkeit berechnen, 2,4 % waren leicht abhängig und 1,1 % befanden sich in einer mittleren Abhängigkeit. Bei keinem der weiblichen Jugendlichen konnte eine starke Nikotinabhängigkeit festgestellt werden (*Tabelle 6.2*).

Tabelle 6.1: Nikotinkonsum rauchende Jugendliche.

Zigaretten / Tag	männlich N=100 (Prozent)	weiblich N=118 (Prozent)
< 11	85 (10,5)	93 (11,1)
11-20	13 (1,6)	24 (2,9)
> 21	2 (0,2)	1 (0,1)

Nichtraucher (komplett) N= 1462

Tabelle 6.2: Nikotinabhängigkeit Jugendliche.

Abhängigkeit	männlich N = 810 (Prozent)	weiblich N=841 (Prozent)
keine	793 (97,9)	816 (97,0)
leicht	14 (1,8)	18 (2,2)
mittel	3 (0,3)	7 (0,8)
schwer	-	-

Eine valide Aussage bezüglich der ersten Zigarette kann bei insgesamt 400 Jugendlichen getroffen werden. 10,5 % der männlichen Jugendlichen rauchten ihre erste Zigarette mit 11 Jahren oder früher, bei den weiblichen waren es 7,3 %. 8,0 % der Jungen und 11,8 % der Mädchen griffen mit 12 Jahren zum ersten Mal zur Zigarette. 17,3 % der männlichen und 21,0 % der weiblichen Jugendlichen rauchten im Alter von 13 Jahren das erste Mal. Jeweils 23,3 % (männlich) und 26,7 % (weiblich) rauchten mit 14 Jahren die erste Zigarette. 28,0 % Jungen und 22,5 % Mädchen rauchten im Alter von 15 Jahren zum ersten Mal. 12,3 % der männlichen Jugendlichen und 10,2 % der weiblichen Jugendlichen gaben an, mit 16 Jahren die erste Zigarette geraucht zu haben. Der Mittelwert liegt in diesem Probandenkollektiv dementsprechend für die männlichen Jugendlichen bei 13,8 Jahren mit einer Standardabweichung von 1,9 und für die weiblichen Jugendlichen ergibt sich ein Mittelwert von 13,7 Jahren mit einer Standardabweichung von 1,5 (*Tabelle 7*).

Tabelle 7: erste gerauchte Zigarette Jugendliche.

erste Zigarette	männlich N= 400 (Prozent)	weiblich N= 423 (Prozent)
≤ 11 Jahre	42 (10,5)	31 (7,3)
12 Jahre	32 (8,0)	50 (11,8)
13 Jahre	69 (17,3)	89 (21,0)
14 Jahre	93 (23,3)	113 (26,7)
15 Jahre	112 (28,0)	95 (22,5)
16 Jahre	49 (12,3)	44 (10,4)
Mittelwert	13,8	13,7
SD	1,9	1,5

3. Ergebnisse

3.1 konfirmatorische Faktorenanalyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software IBM SPSS Statistics 21. Für die Vergleiche der unterschiedlichen Mittelwerte des Neurotizismusscores bezüglich der maternalen Rauchgewohnheiten während der Schwangerschaft wurde der t-Test für unverbundene Stichproben verwendet und die Ergebnisse dieser Analyse in Form von Boxplot-Diagrammen grafisch dargestellt. Der grüne Balken innerhalb der gemusterten Flächen spiegelt den Median (50%-Perzentile) wider, welcher die Werte in zwei gleich große Hälften teilt. In dieser Berechnung lag der Median dementsprechend für die Gruppe der nicht Exponierten (Mutter hat während der Schwangerschaft nicht geraucht) bei 23,0 (N=1433) und bei den exponierten (Mutter hat während der Schwangerschaft geraucht) Jugendlichen (N=234) bei 23,5. Die Fläche unterhalb des Mittelbalkens kennzeichnet die 25%-Perzentile und die Fläche darüber die 75%-Perzentile. Die Querstriche ober- und unterhalb der gemusterten Fläche stehen für den größten bzw. kleinsten Wert der Analyse, der noch kein Ausreißer oder Extremwert ist. Die Kreise darüber kennzeichnen wiederum die Ausreißer, welche etwas größer oder kleiner als die übrigen Werte sind. Der Mittelwert für die nicht Exponierten lag hierbei bei 23,0 (SD=7,33) und für die Exponierten bei 23,6 (SD=8,15) (Tabelle 8). Der Levene-Test zeigte bei der Varianzgleichheit eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,004$, sodass davon ausgegangen werden muss, dass die Varianzen nicht gleich sind. Dadurch ergibt sich für die Berechnung lediglich eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,352$ und das Ergebnis muss dementsprechend als nicht statistisch signifikant interpretiert werden (Tabelle 9).

Tabelle 8: deskriptive Statistik Neurotizismusscore.

Raucherstatus Schwangerschaft	N	Median	MW	SD
nicht exponiert	1433	23,0	23,0	7,33
exponiert	234	23,5	23,6	8,15

Tabelle 9: t-Test Neurotizismusscore.

	p*	F	T	p**
Varianzen sind gleich	0,004	8,360	-1,007	0,314
Varianzen sind nicht gleich			-0,933	0,352

* Irrtumswahrscheinlichkeit des Levene-Test der Varianzgleichheit

** Irrtumswahrscheinlichkeit des t-Test (nicht statistisch signifikant)

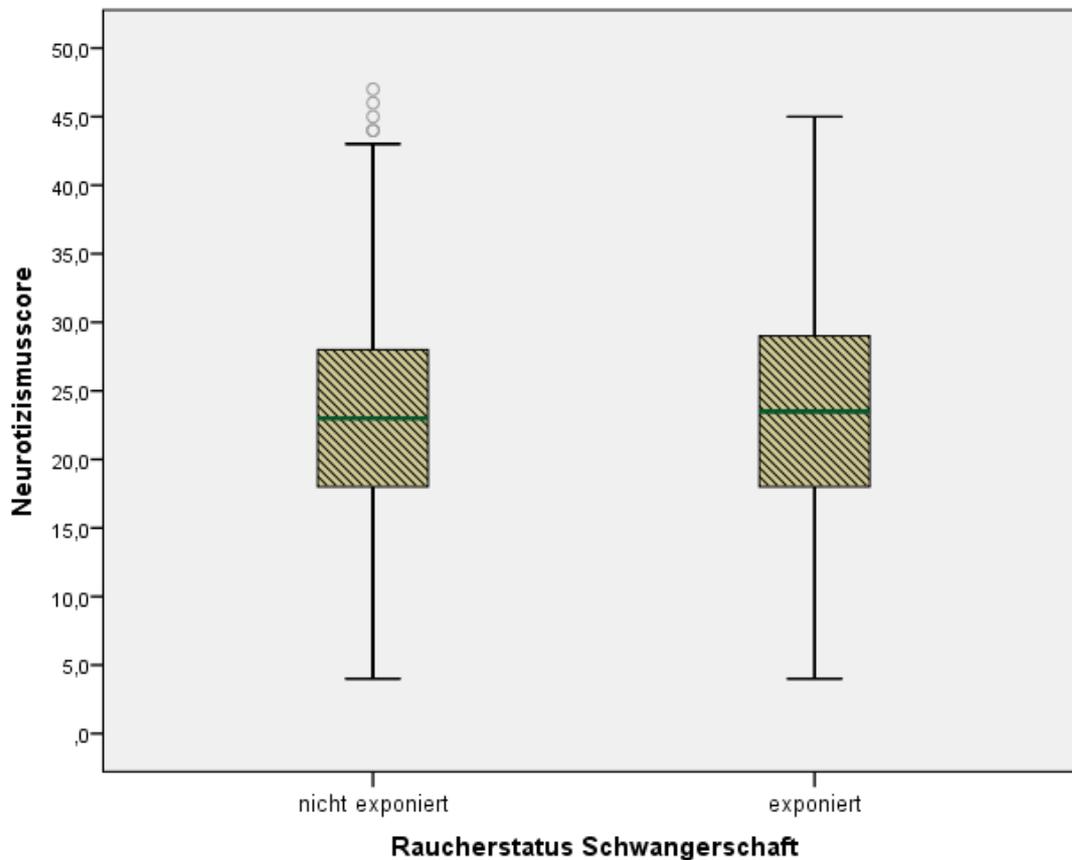


Abbildung 6: Mittelwertvergleich Neurotizismusscore

Die Hypothese, dass Jugendliche, deren Mütter während der Schwangerschaft geraucht haben, signifikant häufiger rauchen als Jugendliche, deren Mütter während der Schwangerschaft nicht geraucht haben, wurde anhand eines Chi-Quadrat-Tests nach Pearson analysiert und die Ergebnisse in Form eines Balkendiagrammes (*Abbildung 7*) dargestellt. Hierbei kennzeichnen die Balken den Raucherstatus der Jugendlichen und die Spalten entsprechen jeweils den bereits oben gebildeten Gruppen „exponiert“ und

„nicht exponiert“. In der nicht exponierten Gruppe gab es 88,7 % Nichtraucher und 11,3 % Raucher und in der exponierten Gruppe gaben 76,1 % der Jugendlichen an, nicht zu rauchen und 23,9 % rauchten zum Zeitpunkt der Datenerhebung. Das Ergebnis lag bei dieser Berechnung bei $\chi^2=28,8$ (df=1) mit einer statistisch signifikanten Irrtumswahrscheinlichkeit von $p<0,0001$ (Tabelle 11).

Tabelle 10: Kreuztabelle Raucheranzahl Jugendliche / Raucherstatus Schwangerschaft.

		Raucherstatus Schwangerschaft		Gesamt
		nein	ja	
Rauchprävalenz Jugendliche	nein	1281	181	1462
	ja	163	57	220
Gesamt		1444	238	1682

Tabelle 11: Chi-Quadrat-Test.

χ^2	df	p*
28,812	1	0,00000008

*Chi-Quadrat nach Pearson

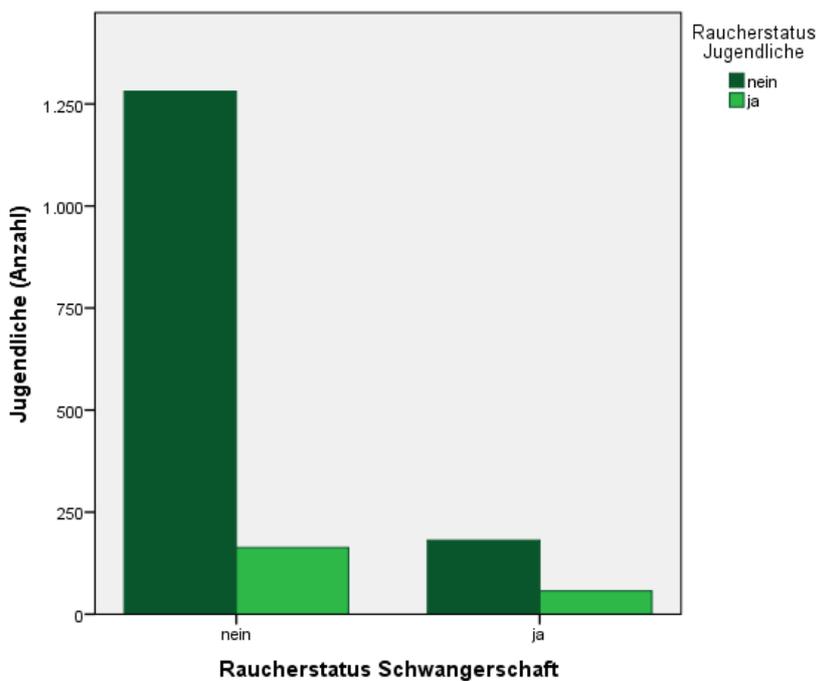


Abbildung 7: Raucheranzahl Jugendliche bezüglich des maternalen pränatalen Nikotinkonsums

3.2 explorative Datenanalyse

Der Zusammenhang zwischen der Anzahl der maternal gerauchten Zigaretten während der Schwangerschaft und der Höhe des Neurotizismusscores der Jugendlichen wurde mit Hilfe einer einfaktoriellen ANOVA-Analyse berechnet und die Ergebnisse in Form von Boxplot-Diagrammen (*Abbildung 8*) dargestellt. Für die Berechnung wurde die Raucherkohorte (N=209) in drei Gruppen ($N_{1=<11\text{Zig/Tag}}=180$, $N_{2=11-20\text{Zig/Tag}}=23$, $N_{3=>20\text{Zig/Tag}}=6$) eingeteilt, wodurch sich für die entsprechenden Neurotizismusscores die Mittelwerte von $\text{Neur}_1 = 23,0$ (SD=7,96), $\text{Neur}_2 = 25,1$ (SD=7,53) und $\text{Neur}_3 = 26,7$ (SD=7,84) berechnen ließen (*Tabelle 9*). Die Irrtumswahrscheinlichkeit betrug bei dieser Varianzanalyse $p=0,26$ ($F=1,35$, $df=2$) und war somit nicht statistisch signifikant (*Tabelle 13*).

Tabelle 12: deskriptive Statistik ANOVA.

Gruppe	N	MW	SD
1	180	23,0	7,96
2	23	25,1	7,53
3	6	26,7	7,84

Tabelle 13: Ergebnisse ANOVA.

Mittel der Quadrate	F	df	p
84,6	1,35	2	0,261*

*nicht statistisch signifikant

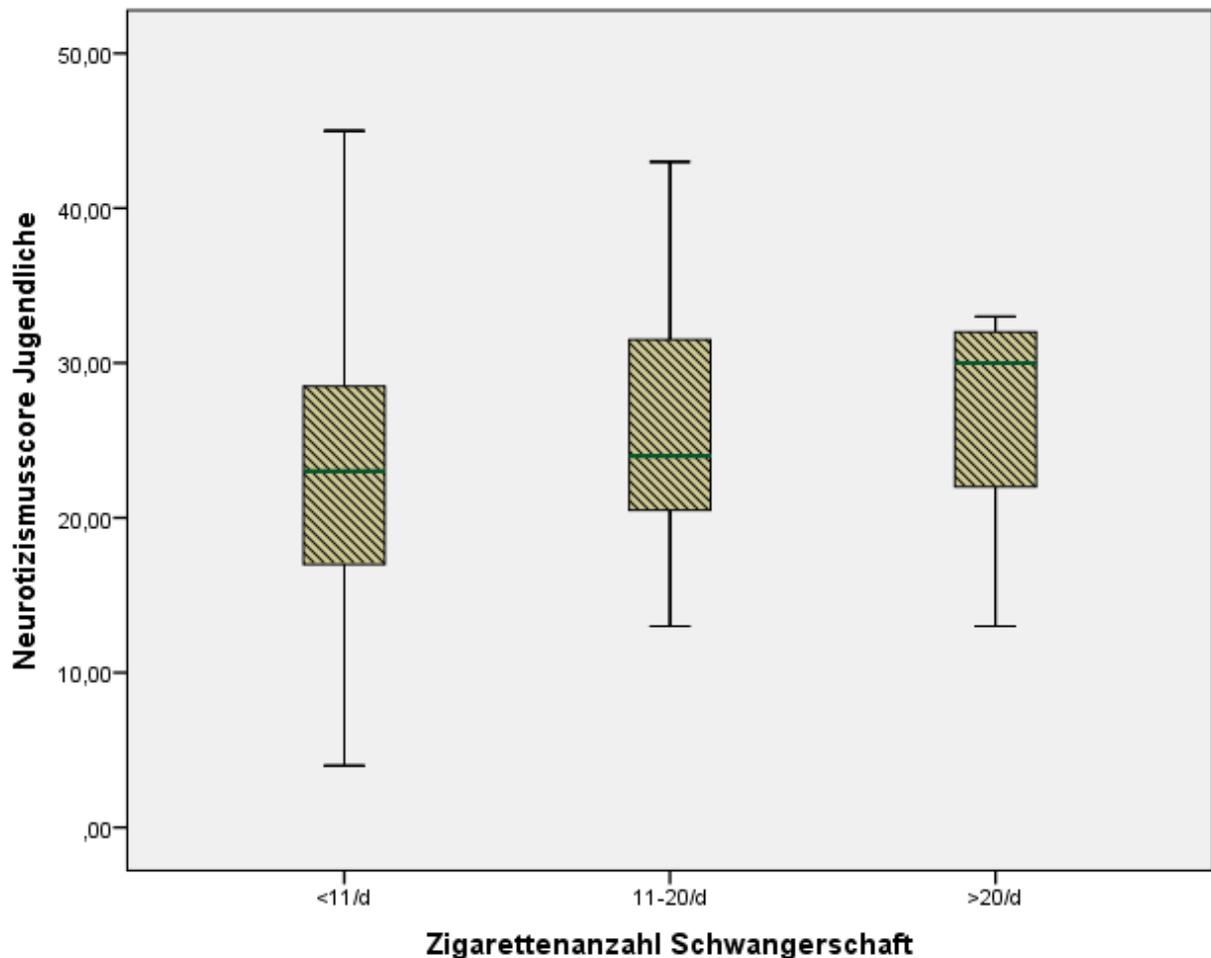


Abbildung 8: Neurotizismusscore Jugendliche bezüglich der maternal pränatal gerauchten Zigarettenanzahl

Das Maß für die Stärke des monotonen Zusammenhangs zwischen den pro Tag maternal pränatal gerauchten Zigaretten und der täglichen Zigarettenanzahl der jugendlichen Raucher wurden mit Hilfe der Rangkorrelation nach Spearman berechnet. Bei der analytischen Auswertung lag der Korrelationskoeffizient bei $r_s = -0,115$, sodass von einem schwachen negativen Zusammenhang ausgegangen werden kann, da die Irrtumswahrscheinlichkeit mit $p < 0,0001$ ein statistisch signifikantes Ergebnis repräsentiert (*Tabelle 15*).

Tabelle 14: gerauchte Zigarettenanzahl maternal pränatal und der Jugendlichen.

Zigaretten/Tag	Trimenon 1*	Trimenon 2*	Trimenon 3*	Jugendliche
	N= 236	N= 235	N= 233	N= 220
< 11	188	199	196	179
11-20	40	30	31	38
> 20	8	6	6	3

* maternal pränatal gerauchte Zigaretten

Tabelle 15: Ergebnisse der Analyse.

Jugendliche (N)	Mütter (N)	r_s^*	p
1659	1658	-0,115	0,000003

* Korrelationskoeffizient nach Spearman

Die explorative Fragestellung, ob die Geschlechter bezüglich ihres Neurotizismusscores durch pränatale Nikotinexposition unterschiedlich stark beeinflusst werden, wurde mit Hilfe eines t-Tests analysiert und in Form von Boxplot-Diagrammen (*Abbildung 9*) dargestellt.

Da die Irrtumswahrscheinlichkeit des Levene-Tests der männlichen Jugendlichen $p=0,135$ ist, wird die Nullhypothese, dass die Varianzen in den Gruppen gleich sind, nicht verworfen. Bei den weiblichen Jugendlichen ergab der Levene-Test $p=0,006$, sodass davon ausgegangen werden muss, dass die Varianzen der Gruppen nicht gleich sind. Die Berechnungen ergaben hierbei sowohl einen Unterschied zwischen den nicht exponierten Geschlechtern ($MW_{\text{männlich}}=21,4$; $SD=7,10$; $MW_{\text{weiblich}}=24,8$; $SD=7,13$), als auch zwischen den exponierten Gruppen ($MW_{\text{männlich}}=21,8$; $SD=7,90$; $MW_{\text{weiblich}}=25,0$; $SD=8,25$) und zusätzlich zeigte sich anhand dieser Zahlen ebenfalls eine erneute Differenz innerhalb der Geschlechtergruppen bezüglich der Exposition ($\Delta_{\text{männlich}}=+0,4$; $\Delta_{\text{weiblich}}=+0,2$) (*Tabelle 12*). Analytisch ergibt sich für beide Berechnungen ein nicht statistisch signifikantes ($p_{\text{weiblich}}=0,8$; $p_{\text{männlich}}=0,6$) Ergebnis (*Tabelle 17*).

Tabelle 16: deskriptive Statistik geschlechtsspezifischer Neurotizismusscore.

Geschlecht	Raucherstatus Schwangerschaft	N	MW	SD
männlich	nicht exponiert	707	21,4	7,10
	exponiert	99	21,8	7,90
weiblich	nicht exponiert	705	24,8	7,13
	exponiert	129	25,0	8,25

Tabelle 17: t-Test geschlechtsspezifischer Neurotizismusscore.

	p*	F	df	T	p**
männlich	0,135	2,2	840	-0,5	0,6
weiblich	0,006	-	164,8	-0,2	0,8

* Irrtumswahrscheinlichkeit des Levene-Test der Varianzgleichheit

** Signifikanz des t-Tests

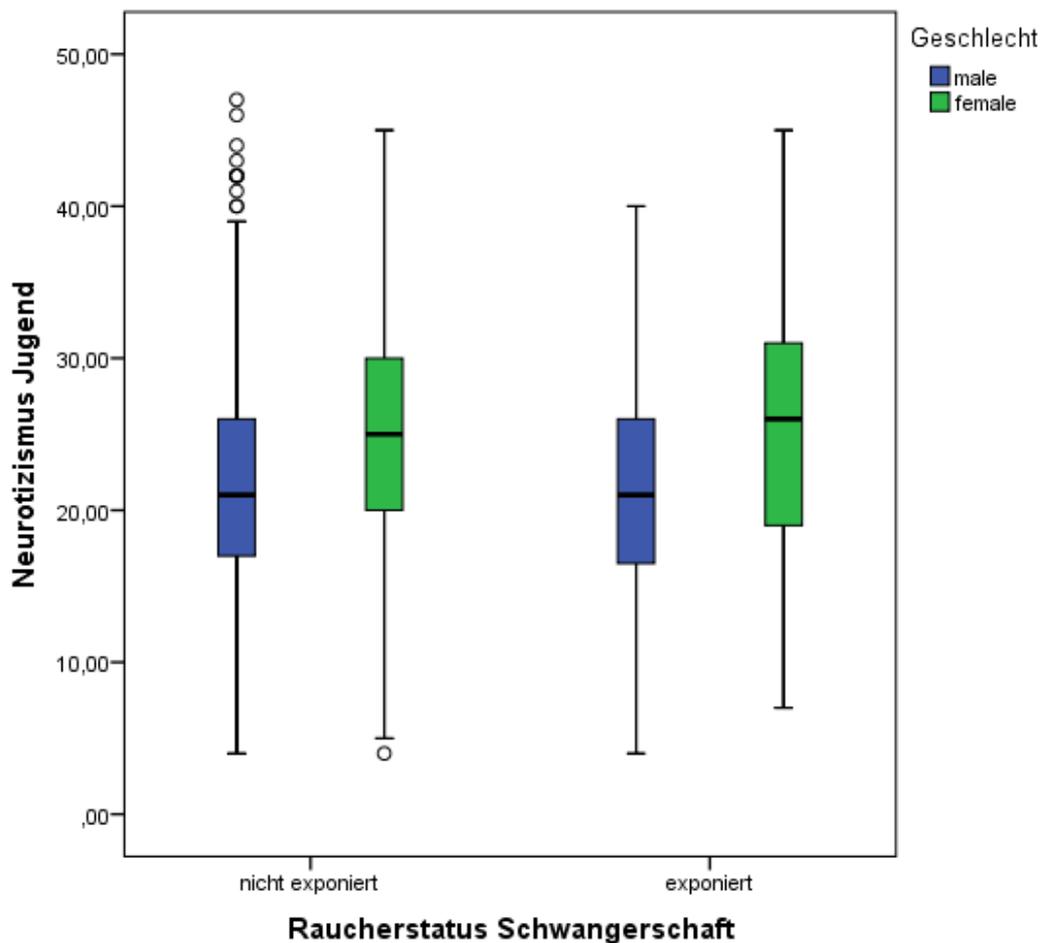


Abbildung 9: geschlechtsspezifischer Neurotizismusscore im Verhältnis zum maternalen Raucherstatus

Der Zusammenhang zwischen dem Beginn des Rauchens der Jugendlichen und der Zigarettenanzahl des maternalen pränatalen Nikotinkonsums wurde mit Hilfe der einfaktoriellen ANOVA analysiert und die Signifikanz zusätzlich durch einen Chi-Quadrat-Test bestätigt. Die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgte anhand von Balkendiagrammen (*Abbildung 10*), bei denen die Balken jeweils das Lebensjahr des Rauchbeginns kennzeichnen und die Spalten die jeweilige Gruppe der mütterlichen Zigarettenanzahl (1=<11 Zig/d, 2=11-20Zig/d, 3=>20Zig/d) widerspiegeln (*Tabelle 18*). Hierbei zeigten sich zwischen den Gruppen Unterschiede bezüglich des Beginns des Rauchens (Alter) der Jugendlichen (MW₁=13,6 (SD₁=1,76); MW₂=12,7 (SD₂=1,74); MW₃=12,3 (SD₃=1,72)) und die ANOVA war mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von p=0,016 (F=3,48, df=3) statistisch signifikant (*Tabelle 19*). Zusätzlich soll erwähnt werden, dass es sich hierbei nur scheinbar um Kategorien handelt, da diese nur von 11 bis 16 (in Jahren) vorhanden waren und diese somit keine realistische Kategorial-Skala ergeben. Die Irrtumswahrscheinlichkeit des zusätzlich durchgeführten Chi-Quadrat-Tests ($\chi^2=43,315$, df=18) war ebenfalls statistisch signifikant (p=0,001).

Tabelle 18: deskriptive Statistik ANOVA.

Gruppe*	N	MW**	SD
1	120	13,6	1,76
2	16	12,7	1,74
3	3	12,3	1,72

* maternale Raucherkohorte (1=<11 Zig/d, 2=11-20Zig/d, 3=>20Zig/d)

**Alter der ersten Zigarette der Jugendlichen (in Jahren)

Tabelle 19: Ergebnisse ANOVA und Chi²-Test.

F	df _A	p _A *	χ^2	df ₂	² **
3,479	3	0,016	43,315	18	0,001

*Irrtumswahrscheinlichkeit der ANOVA

**Irrtumswahrscheinlichkeit des Chi-Quadrat-Tests

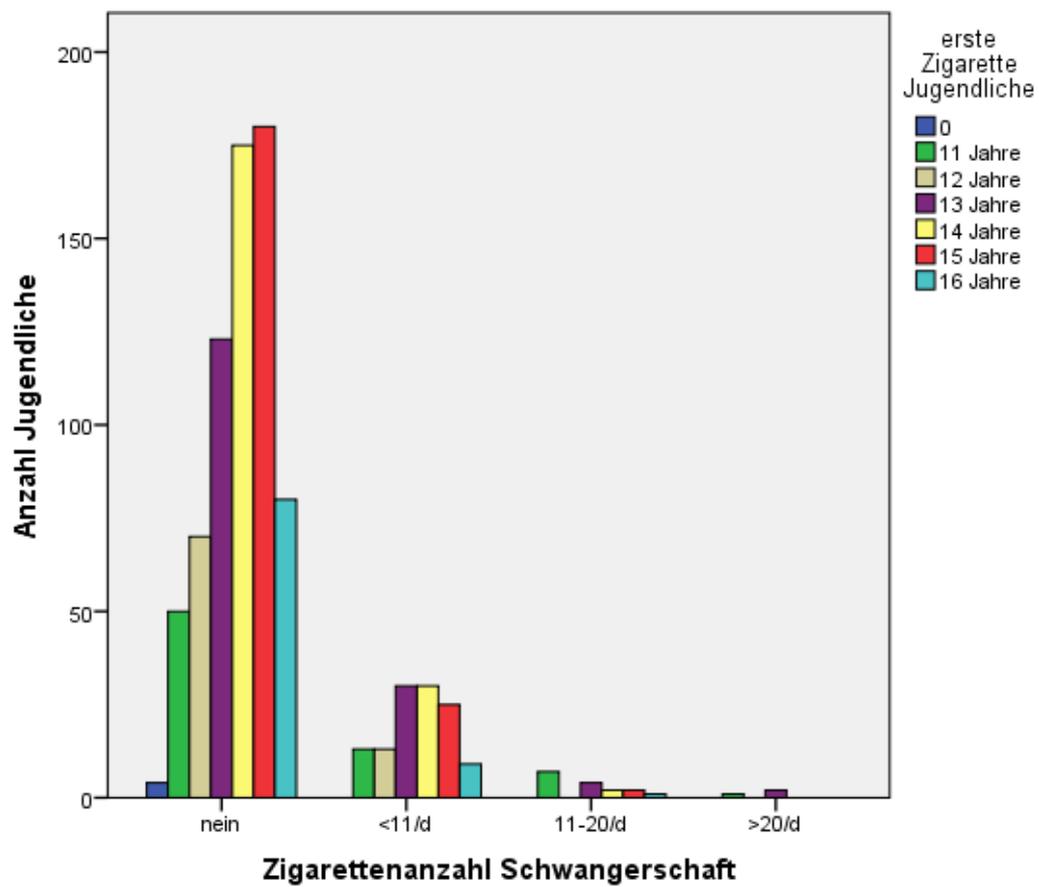


Abbildung 10: Beginn des Rauchens Jugendliche bezüglich der maternalen pränatalen Zigarettenanzahl

3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Bei dem Vergleich der Mittelwerte des Neurotizismusscores bezüglich des maternalen pränatalen Nikotinkonsums lag der Mittelwert bei den Exponierten über dem der nicht exponierten Jugendlichen, wobei die analysierte Differenz nicht statistisch signifikant war. In Bezug auf das eigenständige Rauchen der Jugendlichen gab es zwischen der exponierten und der nicht exponierten Gruppe einen statistisch signifikanten Unterschied, wobei die Raucheranzahl bei den Exponierten höher war. Die Analyse des Zusammenhangs zwischen der Anzahl der maternal gerauchten Zigaretten während der Schwangerschaft und der Höhe des Neurotizismusscores der Jugendlichen ergab zwischen den einzelnen Gruppen einen dosisabhängigen Anstieg des Neurotizismusscores, wobei die Berechnung statistisch nicht signifikant war. Zwischen den täglich gerauchten Zigaretten der Jugendlichen und der täglichen maternalen pränatalen Zigarettenanzahl zeigte sich ein gering ausgeprägter, statistisch signifikanter, negativer Zusammenhang. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass männliche Jugendliche bezüglich ihres Neurotizismusscores durch pränatale Nikotinexposition stärker beeinflusst werden als weibliche, wobei der durchschnittliche Neurotizismusscore bei dem weiblichen Geschlecht generell höher liegt und die Differenzen nicht statistisch signifikant waren. In Bezug auf den Beginn des Rauchens der Jugendlichen zeigten sich hinsichtlich der Zigarettenanzahl der maternal pränatal gerauchten Zigarettenanzahl dosisabhängige, statistisch signifikante, Unterschiede, wobei eine höhere Zigarettenanzahl der Mutter mit einem früheren Beginn des Nikotinkonsums der Jugendlichen einherging.

4. Diskussion

Im Folgendem sollen die analysierten Ergebnisse noch einmal zusammengefasst, anhand der einleitenden theoretischen Hintergründe interpretiert und mit Hilfe von aktuellen Studien diskutiert werden. Hierbei sollen zuerst die konfirmatorischen Hypothesen und anschließend die explorativen Fragestellungen aufgegriffen werden. Anschließend werden die Limitationen dieser Arbeit diskutiert, der Ansatz einer Nikotinkarenz von verschiedenen Standpunkten beleuchtet und abschließend ein Ausblick für zukünftige Studien bezüglich dieser wissenschaftlichen Thematik gegeben.

4.1. Interpretation und Diskussion der Ergebnisse

Das Hauptziel dieser Arbeit war das Herausarbeiten eines Zusammenhangs zwischen dem Neurotizismusscore im Jugendalter einer Gruppe mit in utero Nikotinexposition und der vergleichenden nicht exponierten Kontrollgruppe. Wie bereits erwähnt, ist der Neurotizismus eine stabile Persönlichkeitseigenschaft, welche mit einem eher ängstlichen und depressiven Charakter einhergeht und bei Jugendlichen anhand von speziellen Fragebögen sehr gut messbar ist. Daher eignet sich diese Persönlichkeitsdimension hervorragend, um die Depressivität eines Menschen indirekt zu messen bzw. abzuschätzen. Anhand dieser Hintergrundinformationen kann man einen hohen Score im Neurotizismusbereich eventuell als Vorboten einer Depression betrachten und somit gegebenenfalls die Diagnostik dieser Erkrankung anhand der vorliegenden Arbeit verbessern.

4.1.1 Neurotizismus bezüglich in utero Nikotinexposition

Anhand des t-Tests in der statistischen Analyse konnte gezeigt werden, dass der Mittelwert des Neurotizismusscores bei der jugendlichen Gruppe mit pränataler Nikotinexposition mit 23,6 über dem der nicht exponierten Kontrollgruppe (23,0) lag. Allerdings muss dieses Ergebnis, vermutlich aufgrund der großen Differenz der Stichprobengröße ($N_{\text{exponiert}}=234$, $N_{\text{nicht exponiert}}=1433$), mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit

von $p=0,352$ als nicht statistisch signifikant gewertet werden und die Haupthypothese dieser Arbeit somit abgelehnt werden. Die Vermutung, dass Jugendliche, die während der pränatalen Phase einem maternalen Nikotinabusus ausgesetzt waren, in ihrer Adoleszenz einen höheren Score im Neurotizismusbereich aufweisen, kann anhand dieser Arbeit folglich nicht bestätigt werden. Der Hintergrund dieser Fragestellung ist, wie bereits in der Einleitung beschrieben, die Bedeutung des Neurotizismusscores in Bezug auf die Depressivität eines Individuums. Es wurde bereits durch mehrere Studien belegt, dass der Neurotizismus als prämorbidem Vulnerabilitätsmerkmal einer endogenen Depression zu dienen scheint und somit gegebenenfalls als empfindlicher Marker für eine bevorstehende Depression genutzt werden könnte. Außerdem soll diese Untersuchung hiermit andeuten, dass das Rauchen während der Schwangerschaft eventuell das Risiko für die Kinder erhöht, in der Adoleszenz oder auch im späteren Erwachsenenalter, an einer Depression zu erkranken. Auch wenn diese Konsequenz in der vorliegenden Arbeit nicht statistisch belegt werden konnte, so wird dieser Zusammenhang dennoch durch die Studie von Kandel et al. (2008) unterstützt, welche unter anderem eine Korrelation zwischen maternalem pränatalen Nikotinkonsum und einem erhöhten Risiko für Angsterkrankungen und Depressionen bei den Kindern herausarbeiten konnte. Eine weitere aktuelle Untersuchung konnte die These, dass Jugendliche, die während der in utero Phase einem maternalen Nikotinkonsum ausgesetzt waren, depressiver sind, als die nicht exponierten Probanden aus der Kontrollgruppe, ebenfalls bestätigen (Menezes et al., 2013). In dieser Studie zeigte sich eine klare Assoziation zwischen dem maternalen pränatalen Nikotinkonsum und einer späteren Depression der Jugendlichen im Alter von 18 Jahren. Äußerst aufschlussreich war ebenfalls die Tatsache, dass das Forschungsteam von Menezes zusätzlich den paternalen Nikotinabusus in ihre Berechnungen mit einschloss, was jedoch keinen Effekt auf die spätere Depressivität der Jugendlichen hatte. Diese Information, dass das paternale pränatale Rauchen keinen Zusammenhang zur Depressivität der Jugendlichen zeigte, bestätigt zusätzlich die Hypothese, dass es einen direkten biologischen Mechanismus bezüglich des maternalen Nikotinkonsums während der pränatalen Phase für diese spätere Konsequenz zu geben scheint.

Wenn die in utero Nikotinexposition folglich ein Risikofaktor für eine Depression sein sollte, wäre dies ein guter Ansatz für eine Primärprävention der Erkrankung. Diese Thematik stand bisher noch nicht im Fokus der Wissenschaft, sodass die Literatur diesbezüglich noch sehr lückenhaft ist. Auf der Grundlage des derzeitigen

Forschungsstandes ließ sich in der gegenwärtigen Literatur keine Studie speziell zu der Korrelation zwischen pränatalem Nikotinkonsum und dem Neurotizismus finden, sodass ein genauer Vergleich zu anderen Studien zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich ist.

4.1.2 Rauchverhalten durch pränatalen maternalen Nikotinkonsum

Die zweite confirmatorische Hypothese, dass exponierte Jugendliche häufiger rauchen, als Jugendliche, deren Mütter während der Schwangerschaft nicht geraucht haben, konnte analytisch bestätigt werden. Hinsichtlich dieser These konnte herausgearbeitet werden, dass es in der nicht exponierten Gruppe mit 88,7 % mehr Nichtraucher als in der exponierten Gruppe (76,1 % Nichtraucher) gab und dementsprechend auf der anderen Seite die Raucheranzahl mit 11,3 % bei den nicht exponierten Jugendlichen niedriger war als bei den Exponierten (23,9 %). Es ist demzufolge bezüglich der in utero Nikotinexposition eine Differenz von über 10 %-Punkten zwischen den Gruppen zu verzeichnen, welche mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,001$ ($\chi^2 = 28,812$) statistisch signifikant war. Dieses Ergebnis reiht sich sehr gut in die Analysen der aktuellen Studienlage ein. Zusätzlich konnte anhand eines Reviews festgestellt werden, dass mehrere Studien auf verschiedene Art und Weise eine Assoziation zwischen maternalem pränatalen Nikotinkonsum und dem erhöhten Risiko für eine spätere Nikotinabhängigkeit unter den Jugendlichen herausgefunden haben (Niaura et al., 2001). In einer weiteren Studie konnte der Zusammenhang zwischen einer in utero Nikotinsonexposition und der späteren Nikotinabhängigkeit nach DSM-III-Kriterien aufgezeigt werden, wobei dieser unabhängig von dem sozioökonomischen Status, dem Alter der Mutter während der Schwangerschaft, dem Geschlecht der Jugendlichen und dem Alter der jungen Männer und Frauen während der Befragungen war (Buka et al. 2003). Auch Mamun und sein Forschungsteam berichteten 2006 darüber, dass die Jugendlichen in ihrer Studie, deren Mütter während der Schwangerschaft geraucht haben, unabhängig vom Beginn des Rauchens, signifikant häufiger rauchten als die jungen Männer und Frauen in der dazugehörigen nicht exponierten Kontrollgruppe. Im Jahr 2009 konnte eine weitere Studie das pränatale maternale Rauchen ebenfalls als signifikanten Prädiktor für den späteren eigenständigen Nikotinkonsum der Jugendlichen in der Adoleszenz herausarbeiten (Kandel et al., 2009). Eine andere

Studie konnte ebenfalls einen Zusammenhang zwischen einer in utero Nikotinexposition und späterer Nikotinanhängigkeit im frühen Erwachsenenalter eruieren (Cornelius et al., 2012). Allerdings darf nicht vergessen werden, dass weitere Faktoren (niedriger sozioökonomischer Status, Rauchgewohnheiten in der Familie und bei den Freunden, normgerechte Erwartungen und soziale Unterstützung bezüglich des Rauchens, Selbstbewusstsein, schulische Leistungen und Verhaltensprobleme), die ebenfalls den Beginn des Rauchens oder auch die Abhängigkeit des Nikotinkonsums beeinflussen, in vielen Studien nicht berücksichtigt wurden (USDHHS, 1994). Vor allem das elterliche Rauchen hat als Faktor für das spätere eigenständige Rauchen durchaus einen besonderen Stellenwert, zumal gerade durch das Modelllernen viele Werte und Normen angenommen bzw. übernommen werden. Es wäre durchaus denkbar, dass ein Jugendlicher, welcher von Geburt an einem Rauchkonsum der Eltern in der gemeinsamen Wohnsituation ausgesetzt war, das Rauchen im Jugendalter generell als nicht so stark sanktionsbedürftig empfindet und somit die Hemmschwelle zum Beginn des Rauchens niedriger ist, als eventuell ein Heranwachsender, welcher bis zu seiner Adoleszenz in keiner persönlichen Berührung zum Nikotinabusus stand.

Auf der anderen Seite muss ebenfalls die Hypothese bedacht werden, dass das Aufwachsen in einem rauchenden Elternhaus ebenso gut eine verstärkte Aversion gegen Nikotin auslösen könnte, weil der dauerhafte Geruch beispielsweise jahrelang als unangenehm empfunden wurde. Diesen Gedankenansatz untermauert das Ergebnis der Forschungsgruppe von Roberts et al. (2005), welche keinen erhöhten Nikotinkonsum bei Jugendlichen mit in utero Nikotinexposition, zumindest bei den männlichen Probanden, im Vergleich zu der nicht exponierten Kontrollgruppe finden konnte.

Zusammenfassend wird anhand der beschriebenen Beispielstudien jedoch deutlich, dass von einem positiven Zusammenhang zwischen dem maternalen pränatalen Nikotinkonsum und dem späteren eigenständigen Rauchen der Jugendlichen ausgegangen werden kann und diese beweisenden Daten eventuell auch zur Unterstützung einer Nikotinkarenz während der Schwangerschaft genutzt werden könnten. Einen zusätzlich interessanten Ansatz bezüglich dieser Thematik gab es kürzlich in einer schwedischen Studie, welche im *American Journal of Epidemiology* veröffentlicht wurde. Hierbei ging es nicht um den üblichen Nikotinkonsum in Form von Zigarettenrauchen, sondern um den, in den skandinavischen Ländern weit verbreiteten, Gebrauch von Snus. Snus ist ein mit Salzen angereichertes Tabakprodukt, welches, in

Zellulosebeutel verpackt, durch Klemmen unter Ober-oder Unterlippe, durch Resorption über die Schleimhäute seine Wirkung entfaltet. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass in Schweden die pränatale maternale Nikotinexposition stärker mit späterem Snuskonsum als mit dem typischen Rauchen von Zigaretten der Jugendlichen assoziiert ist (Rydall et al., 2014). Dies unterstützt ebenfalls die Hypothese einer pathophysiologischen Verknüpfung zwischen einer in utero Nikotinexposition und einer daraus resultierenden zerebralen Sensibilität gegenüber Nikotin, welche bis in die Adoleszenz zu persistieren scheint.

4.1.3 explorative Fragestellungen

Anhand der Varianzanalyse konnten keine signifikanten Anzeichen auf einen dosisabhängigen Zusammenhang zwischen der Anzahl der maternal gerauchten Zigaretten während der Schwangerschaft und der Höhe des Neurotizismusscores der Jugendlichen in der Adoleszenz aufgezeigt werden. Der niedrige F-Wert von 1,35 deutet darauf hin, dass die Varianz zwischen den Gruppen die Varianz innerhalb der Gruppen nicht übersteigt. Aufgrund der statistisch nicht signifikanten Irrtumswahrscheinlichkeit ($p=0,261$) kann nicht auf einen dosisabhängigen Einfluss der in utero Nikotinexposition bezüglich der Neurotizismusscorehöhe geschlossen werden, sondern diese Analyse kann lediglich als Hinweis auf einen eventuellen Zusammenhang gewertet werden, welcher genauso gut aufgrund von Zufallsschwankungen entstanden sein könnte. Erschwerend kommt zu dieser Interpretation dazu, dass die Stichprobengröße von 180 leicht rauchenden Müttern in Gruppe eins, gegenüber 23 Probandinnen in der mittleren Gruppe und entgegen lediglich sechs stark rauchenden Müttern bedeutend variiert hat. Dieser Kritikpunkt sollte in zukünftigen Studien zu dieser Thematik besser berücksichtigt werden.

Zwar gibt es, wie bereits zu Beginn erwähnt, keine identische Vergleichsliteratur zu diesen Fragestellungen, aber es ließ sich dennoch eine unterstützende Studie bezüglich dieser explorativen These finden. In der 2013 veröffentlichten Forschungsarbeit von Menezes et al. konnte ein dosisabhängiger Zusammenhang zwischen der Anzahl der maternal pränatal täglich gerauchten Zigaretten und der Aussicht auf eine spätere Depression gefunden werden. In dieser Studie war die Wahrscheinlichkeit für die Jugendlichen von stark rauchenden Müttern (mehr als 20 Zigaretten pro Tag) an einer Depression zu erkranken 70% höher als bei denen der

leicht rauchenden Mütter (weniger als 20 Zigaretten pro Tag) und 178% höher als für die nicht exponierte Kontrollgruppe (Menezes et al., 2013).

Bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen der täglichen Zigarettenanzahl der Mütter während der Schwangerschaft und den täglich gerauchten Zigaretten der Jugendlichen aus der Raucherkohorte wurde ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,0001$) erzielt. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass bei dieser Thematik tatsächlich eine Assoziation zu bestehen scheint. Da die Rangkorrelation nach Spearman eher gering ($r_s = -0,115$) ausfällt und die Stichprobe mit 220 rauchenden Jugendlichen und 238 (pränatal) rauchenden Müttern mittelgradig bis groß ist, kann die Nullhypothese, dass kein Zusammenhang besteht, verworfen werden und es kann von einer geringen, aber durchaus vorhanden Assoziation ausgegangen werden. Das negative Vorzeichen der Rangkorrelation könnte eventuell so interpretiert werden, dass wenn die Mütter während der Schwangerschaft viel (mehr als 20 Zigaretten am Tag) geraucht haben, die Jugendlichen zwar ebenfalls häufiger rauchen, aber im Durchschnitt trotzdem weniger Zigaretten am Tag konsumieren. Allerdings sei zu erwähnen, dass es sich ebenso um eine Scheinkorrelation handeln könnte.

Wie bereits bei den konfirmatorischen Analysen beschrieben, gibt es viele Studien, die ebenfalls eine statistisch signifikante Assoziation zwischen pränatalem maternalen Nikotinkonsum und dem späteren eigenständigen Rauchen in der Adoleszenz eruieren konnten (Niaura et al., 2001). Einen dosisabhängigen Zusammenhang bezüglich der Zigarettenanzahl haben jedoch noch nicht viele Forschungsgruppen untersucht, sodass ein Vergleich mit der gegenwärtigen Studienlage noch nicht zufriedenstellend gezogen werden kann. Bestätigt wird diese Hypothese von dem Forschungsteam von Cornelius et al., die 1999 ebenfalls einen dosisabhängigen Zusammenhang zwischen der Menge der pränatalen Nikotinexposition und dem relativen Risiko für einen späteren Nikotinkonsum der Jugendlichen herausarbeiten konnten. In einer aktuellen Studie konnte ebenso ein Hinweis auf einen dosisabhängigen Zusammenhang zwischen der Intensität des maternalen pränatalen Nikotinkonsums und dem täglichen Tabakkonsum der dazugehörigen exponierten Jugendlichen gefunden werden (Rydall et al., 2014). Eine widerlegende Forschungsarbeit bezüglich dieser These konnte derzeit nicht gefunden werden, sodass es im Auge des Betrachters liegt, ob es sich um eine einseitige Beleuchtung des Themas handelt, oder von einer kritikfreien Annahme der bisherigen Ergebnisse ausgegangen werden kann.

Die explorative Annahme, dass die Jugendlichen geschlechtsspezifisch, bezüglich ihres Neurotizismusscores, durch pränatale Nikotinexposition unterschiedlich stark beeinflusst werden, konnte statistisch nicht belegt werden. Es gab zwar eine größere Differenz (zwischen der exponierten und der nicht exponierten Gruppe) von 0,4 bei den männlichen Jugendlichen im Gegensatz zu den Mädchen (0,2), jedoch lag die Irrtumswahrscheinlichkeit sowohl für die berechnete Differenz bei den Jungen ($p=0,6$) als auch für die weiblichen Jugendlichen ($p=0,8$) über dem Signifikanzniveau, sodass diese Hypothese abgelehnt werden muss. Zusätzlich ist diesbezüglich zu erwähnen, dass der Mittelwert des Neurotizismusscores bei den weiblichen Jugendlichen mit $N_{\text{nicht exp.}}=24,8$ bzw. $N_{\text{exp.}}=25,0$ generell höher lag, als bei den Jungen ($N_{\text{nicht exp.}}=21,4$ bzw. $N_{\text{exp.}}=21,8$). Dieses Ergebnis passt sehr gut zu der aktuellen Literatur, welche ebenfalls darüber berichtet, dass das männliche Geschlecht im Durchschnitt deutlich geringere Werte im Bereich des Neurotizismus (und auch in den Dimensionen Extraversion, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit) im Vergleich zu Frauen aufweist (Samuel et al., 2014). Die Begründung für diese unterschiedlichen Werte im Neurotizismusbereich ist höchstwahrscheinlich die Tatsache, dass Frauen im Gegensatz zu Männern höhere Scores in den Bereichen Ängstlichkeit, Vertrauen und Überempfindlichkeit besitzen und diese Eigenschaften die Dimension des Neurotizismus definieren (Feingold et al., 1994). Da in der vorliegenden Arbeit die Differenz zwischen den Exponierten und der Kontrollgruppe bei den männlichen Jugendlichen größer war, wirft dieser Aspekt, trotz abgelehnter Hypothese, die theoretische Frage auf, ob der Neurotizismus im oberen Bereich eventuell konstanter ist, als im unteren Bereich und die Jungen somit einem größeren Einfluss durch die in utero Nikotinexposition unterliegen. Ein weiterer interessanter Ansatz bezüglich dieser Diskussion ist die Tatsache, dass Frauen zwar generell einen höheren Score im Neurotizismusbereich haben, aber Männer dafür einen signifikant höheren Wert in den Dimensionen Impulsivität und Depressivität zeigen (Samuel et al., 2014). Dies könnte eventuell ein Hinweis darauf sein, dass durch die grundlegend höhere Depressivität bei Männern, der Einfluss des pränatalen maternalen Nikotinkonsums einen größeren Effekt auf den Neurotizismusscore hat. Leider ist die derzeitige Literatur zu dieser speziellen These noch mangelhaft, sodass diese Interpretation lediglich als persönliche Vermutung gewertet werden kann und es äußerst wünschenswert wäre, dass sich zukünftig weitere Studien anschließen würden, um diese Hypothese endgültig zu widerlegen oder aber auch, beispielsweise durch angepasste Stichprobengrößen, doch zu bestätigen.

Der explorative Zusammenhang zwischen dem Beginn des Rauchens der Jugendlichen und der Quantität des maternalen Nikotinkonsums während der Schwangerschaft konnte mit der Hilfe zweier verschiedener analytischer Testverfahren (ANOVA und Chi-Quadrat-Test) statistisch signifikant bestätigt werden. Hierbei zeigte sich ein Abfall des Beginns des Rauchens der Jugendlichen von durchschnittlich 13,6 Jahren in der ersten Gruppe (weniger als 11 maternal pränatal gerauchte Zigaretten pro Tag), über 12,7 Jahre bei 11-20 täglich gerauchten Zigaretten der Mutter während der Schwangerschaft bis hin zu einem Durchschnittsalter von 12,3 Jahren in der Gruppe der stark rauchenden Mütter (mehr als 20 Zigaretten pro Tag). Folglich kann die Hypothese, dass eine pränatale maternale Nikotinexposition mit einem früheren Beginn des Rauchens innerhalb der Raucherkohorte der Jugendlichen einhergeht, bestätigt werden. Dieser Zusammenhang wird durch zahlreiche Studien untermauert, welche zwar nicht direkt auf die dosisabhängige Korrelation eingegangen sind, aber dennoch den Grundbaustein für diese weiterführende These gelegt haben. Bereits im Jahr 2000 erlangte man erste Hinweise darauf, dass Jugendliche, die während ihrer in utero-Phase einem maternalen Nikotinkonsum ausgesetzt waren, in ihrer späteren Adoleszenz früher mit dem Rauchen beginnen, als die Jugendlichen aus der nicht exponierten Kontrollgruppe (Buka et al., 2000). Das Forschungsteam von Oncken (2004) und auch die Arbeitsgruppe von Mamun (2006) konnten eine Assoziation zwischen einer in utero Nikotinexposition und einem niedrigerem Alter des Rauchbeginns der dazugehörigen Jugendlichen, unabhängig vom Geschlecht, ebenfalls nachweisen. Es soll jedoch andererseits auch erwähnt werden, dass der maternale Nikotinkonsum zu anderen Zeitpunkten, außerhalb der Schwangerschaft, in der Untersuchung von Mamun et al. ebenso mit einem früheren Alter des Beginns des Rauchens der Jugendlichen assoziiert ist, sodass eine korrekte kausale Zuordnung derzeit noch schwierig erscheint. Weitere Faktoren, wie beispielsweise das Rauchverhalten innerhalb der Peergroups, wurden in der vorliegenden Arbeit genauso wenig berücksichtigt, sodass auch dieser Aspekt theoretisch einen ausschlaggebenden Einfluss auf das Einstiegsalter der Jugendlichen bezüglich des Rauchens haben könnte. Dieser Kritikpunkt wird von der Untersuchung von Cornelius et al. aus dem Jahr 2005 untermauert, in der berichtet wird, dass der Zusammenhang zwischen pränataler Nikotinexposition und dem frühen Beginn des Rauchens nur statistisch signifikant vorhanden ist, so lange weitere Faktoren (aktueller Nikotinkonsum der Mutter, Nikotinabusus im Freundeskreis) nicht betrachtet werden. Inwieweit nun wahrhaftig

ausschließlich der pränatale maternale Nikotinkonsum als Einflussfaktor für das Einstiegsalter des Rauchens eine Rolle spielt und an welcher Stelle diesbezüglich die Menge der während der Schwangerschaft gerauchten Zigaretten steht, sollte in weiteren Studien eruiert werden.

4.2 Limitationen der Arbeit

Die größte Problematik stellt in der vorliegenden Arbeit die Subjektivität der gemessenen Parameter dar. Hierbei handelt es sich sowohl bei der Thematik des Nikotinkonsums (PBQ, ESPAD, FTND), als auch bei Berechnung des Neurotizismusscores (NEO-FFI) um psychologische Fragebögen, welche von den Probanden zu Hause am Computer beantwortet wurden und somit keiner wissenschaftlichen Aufsicht unterlagen. Selbstverständlich ist dieser Aspekt bei psychologischen/psychiatrischen Fragestellungen immer vorhanden, aber darf trotzdem nicht außer Acht gelassen werden. Vor allem bei dem schwierigen Thema des pränatalen Nikotinkonsums wäre es denkbar, dass manche Mütter aus Beschämung falsche Angaben machen oder auch sich selbst den eigentlichen Konsum im Nachhinein gar nicht erst eingestehen. Ein ähnliches Problem könnte dies bei der Befragung von Jugendlichen bezüglich ihres Substanzkonsums darstellen, da diese aus Angst, dass jemand davon erfahren könnte, eventuell Fakten, wie beispielsweise den frühen Beginn des Rauchens, verschweigen. In Bezug auf den Substanzgebrauch ist auch die Komorbidität zwischen Nikotin- und Alkoholabusus nicht außer Acht zu lassen. Da in dieser Arbeit nur der pränatale Nikotinkonsum betrachtet wurde, kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob diese Mütter auch gleichzeitig Alkohol (oder auch andere Noxen) konsumiert haben und falls dies der Fall wäre, welcher Effekt dann tatsächlich durch den Tabakkonsum oder eben andere Drogen bedingt wäre. Wie bereits erwähnt, spielen noch weitere Faktoren (sozialer Status, Rauchen innerhalb der Familie und/oder im Freundeskreis) eine wichtige Rolle, wenn es um den Beginn und den generellen Status des Rauchens geht und diese wurden ebenfalls nicht berücksichtigt.

Hinsichtlich des Neurotizismus ist ein wichtiger Kritikpunkt die Heritabilität von ungefähr 0,5 im Allgemeinen. Dies sagt wie bereits erläutert aus, dass 50% dieser Persönlichkeitsdimension fest im Genom verankert sind und sich all die gemessen bzw. angenommenen Veränderungen und auch Einflüsse immer nur auf die verbleibenden weiteren 50 % der Persönlichkeitseigenschaft beziehen können. Außerdem bedeutet dies weiterhin, dass bereits zu Beginn der Entwicklung der Jugendlichen ganz andere „Ausgangswerte“ festgelegt waren.

Bezüglich der Analysen und Berechnungen sei nochmal erwähnt, dass es sich bei circa der Hälfte der Ergebnisse um nicht statistisch signifikante Werte handelt, die aber trotzdem interpretiert und diskutiert wurden. Eine Begründung hierfür und auch ein allgemeiner Kritikpunkt der Untersuchung sind die zum Teil stark variierenden Stichprobengrößen, weshalb einige Ergebnisse auch mit Vorsicht interpretiert wurden.

4.3 Nikotinersatz

Die Vermeidung des Nikotinkonsums während der Schwangerschaft stellt selbstverständlich die ideale Lösung für die aktuelle Problematik dar. Ist dies jedoch nicht möglich, sollte möglichst zu Beginn der Gravidität mit einer Entwöhnung begonnen werden, um bis zum zweiten Trimenon eine Abstinenz zu erreichen. Die Abstinenz gegenüber dem Nikotin ist während der Schwangerschaft sowohl für die Mutter als auch für die fetale Gesundheit enorm wichtig. Generell zeigt sich anhand der dargelegten Hintergründe und Ergebnisse, dass eine Entwöhnung zu jedem Zeitpunkt äußerst sinnvoll ist und somit beispielsweise auch bei unwissender Schwangerschaft eine Entwöhnung zu einem späteren Zeitpunkt absolut indiziert ist.

Die Nikotinersatztherapie hat das Ziel, die beiden Formen der Nikotinabhängigkeit, sowohl psychisch als auch physisch, zu beeinflussen bzw. zu unterbinden. Psychische Abhängigkeiten lassen sich am besten durch Verhaltenstherapie aufheben, da bestimmte/alte Verhaltensmuster übergangen oder auch ersetzt werden. Die physische Abhängigkeit lässt sich durch gezielte Ersatzpräparate, wie zum Beispiel Kaugummi, Lutschtabletten oder Pflaster, therapieren. Erfolgsversprechend sind diese Ersatzpräparate dadurch, dass sie einen niedrigeren Plasmaspiegel als das Zigarettennikotin auslösen und es somit selten zu einer sekundären Abhängigkeit der

Präparate kommt. Es gibt auf diesem Gebiet eine beachtliche Ungewissheit darüber, inwieweit die erfolgreichen Ersatzpräparate von Nicht-Schwangeren auch bei Schwangeren von Nutzen sind und keinen zusätzlichen teratogenen Effekt haben. Es ist jedoch zu bedenken, dass diese Präparate lediglich Nikotin enthalten und nicht wie die Zigarette noch weitere Schadstoffe. Die Forschungsgruppe von Coleman et al. hat hierzu 2012 die Effektivität und Sicherheit von Nikotinpflastern während der Schwangerschaft getestet. Ergebnis dieser Studie war, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Abstinenzrate (von Beginn der Studie bis zur Geburt des Kindes) zwischen der Fall- und Kontrollgruppe gab. In einer anderen Arbeitsgruppe wurde beobachtet, dass eine nächtliche Entfernung der Nikotinpflaster von großem Vorteil ist, um beim Feten im Sinne des Kompartimentenausgleiches einen dauerhaft erhöhten Plasmaspiegel des Nikotins im steady state zu vermeiden (Slotkin et al. 1998). Diese Studie ergab weiterhin, dass es sinnvoll wäre, anstatt der Pflaster besser Nikotinkaugummis oder Nikotininhalation zu verwenden.

Anhand dieser verschiedenen und zum Teil äußerst lückenhaften Ansätze wird deutlich, wie unerforscht diese Variante der Nikotinentwöhnung während der Schwangerschaft bisher noch ist. Eine absolute Nikotinkarenz ab dem Beginn, beziehungsweise des Wissens, einer vorhandenen Schwangerschaft wäre die ideale Lösung, aber eben nicht immer realisierbar, denn es darf nicht vergessen werden, dass der Nikotinabusus eine anerkannte Suchterkrankung ist. Dieses Kapitel soll dementsprechend ein Hinweis auf eventuelle Alternativen sein, um dem Ungeborenen dennoch möglichst wenig Schaden zuzufügen, wenn eine sofortige Karenz nicht umsetzbar erscheint.

4.4 Ausblick

Zusammenfassend macht diese Arbeit sehr gut deutlich, dass die Teratogenität des pränatalen maternalen Nikotinkonsums zwar bereits erwiesen ist, aber hinter dieser Problematik noch viel mehr Effekte zu stecken scheinen. Es ist möglicherweise ein guter Ansatz für zukünftig folgende Studien, sich mehr auf die eventuell vorhanden psychiatrischen Konsequenzen zu konzentrieren und die hier aufgeführten Ergebnisse weiter zu untermauern und durch zusätzlich signifikante Analysen doch noch zu bestätigen. Sinnvoll wäre diesbezüglich gewiss eine Studie mit annähernd gleich großen Stichproben und einer zusätzlich dokumentierten Alkoholabstinenz der Mütter während der Schwangerschaft. Auf der anderen Seite wäre auch eine Vergleichsstudie mit anderen Noxen, wie beispielsweise Alkohol, sehr interessant.

Bestenfalls wäre zu dieser Thematik eine Longitudinalstudie in fünf bis zehn Jahren vorstellbar, in der untersucht werden kann, ob die gemessenen Jugendlichen bis dahin tatsächlich eine Depression entwickelt haben, bzw. sich die Anzeichen hierfür verstärkt oder widerlegt haben.

5. Literaturverzeichnis

1. Abreu-Villaca Y, Seidler FJ, Tate CA et al. Prenatal nicotine exposure alters the response to nicotine administration in adolescence: effects on cholinergic systems during exposure and withdrawal. *Neuropsychopharmacology* 2004, 29: 879-890.
2. Aceto MD and Martin BR. Central actions of nicotine. *Med. Rev.* 1982, 2: 43-62.
3. Andrews G, Steward G, Morris-Yates A et al. Evidence for a general neurotic syndrome. *Br J Psychiatry* 1990, 157: 6-12.
4. Bardy AH, Seppala T, Lillsunde P et al. Objectively measured tobacco exposure during pregnancy: neonatal effects and relation to maternal smoking. *Br J Obstet Gynaecol* 1993, 100: 721-726.
5. Bloom AJ, von Weymann LB, Martinez M et al. The contribution of common UGT2B10 and CYP2A6 alleles to variation in nicotine glucuronidation among European Americans. *Pharmacogenet Genomics* 2013, 23(12): 706-716.
6. Borkenau P and Ostendorf F. NEO-Fünf-Faktoren Inventar nach Costa und McCae (NEO-FFI). Manual (2., neu normierte und vollständig überarbeitete Auflage). Göttingen Hogrefe, 2008.
7. Buka SL, Shenassa ED und Niaura RS. Elevated Risk of Tobacco Dependence Among Offspring of Mothers Who Smoked During Pregnancy: A 30-Year Prospective Study. *Am J Psychiatry* 2003, 160: 1978-1984.
8. Buka SL, Shenassa ED und Niaura RS. Initial symptoms of nicotine dependence in adolescents. Poster presented at: Annual Meeting of the Society for Research on Nicotine and Tobacco, Washington DC, 2000.
9. Chen CI, Burton T, Baker CL et al. Recent trends in exposure to secondhand smoke in the United States population. *BMC Public Health* 2010, 10:359.

10. Clifford A, Linda Lang and Rouling Cheng et al. Effects of maternal cigarette smoking during pregnancy on cognitive parameters of children and young adults: A literature review. *Neurotoxicology and Teratology* 2012, 560-570.
11. Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM et al. *The Temperament and Character Inventory (TCI): A Guide to its Development and Use*: Washington University, St. Louis, 1994.
12. Coleman T, Cooper S, James G et al. A Randomized Trial of Nicotine-Replacement Therapy Tapes in Pregnancy. *N ENGL J MED* 2012, 366: 808-846
13. Cole PV, Hawkins LH, Roberts D et al. Smoking during pregnancy and its effects on the fetus. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1972, 79:782-787.
14. Corbetta M, Akbudak E, Conturo TE et al. A common network of functional areas for attention and eye movements. *Neuron* 1998, 21: 761-773.
15. Cornelius MD, Goldschmidt L, Nancy LD et al. Prenatal cigarette smoking: Long-term effects on young adult behavior problems and smoking behavior. *Neurotoxicology and Teratology* 2012, 554-559.
16. Cornelius MD, Leech SL, Goldschmidt L et al. In-utero nicotine exposure: a risk factor for preadolescent smoking. Poster presented at the 5th Annual Meeting of the Society for Research on Nicotine and Tobacco. San Diego, California, 1999.
17. Cornelius MD, Leech SL, Goldschmidt L et al. Is prenatal tobacco exposure a risk factor for early adolescent smoking? A follow-up study. *Neurotoxicology and Teratology* 2004; 27: 667-676.
18. Cornelius MD, Natacha MDG, Nancy LD et al. Effects of Prenatal Cigarette Smoke Exposure on Neurobehavioral Outcomes in Ten-Year-Old Children of Teenage Mothers. *Neurotoxicology and Teratology* 2011, 33 (1) 137-44.

19. Costa PT Jr and McCrae RR. Influence of extraversion and neuroticism on subjective well-being: happy and unhappy people. *J Pers Soc Psychol* 1980, 38(4): 668-678.
20. De Leon J, Diaz FJ, Becona E et al. Exploring brief measures of nicotine dependence for epidemiological surveys. *Addictive Behaviors* 2003, 28: 1481-1486.
21. Demougeot C, Garnier P, Mossiat C et al. N-acetylaspartate, a marker of both cellular dysfunction and neuronal loss: its relevance to studies of acute brain injury. *J Neurochem.* 2001, 77:408–415.
22. Duggan C, Sham P, Lee A et al. Neuroticism: a vulnerability marker for depression evidence from a family study. *Journal of Affective Disorders* 1995, 35: 139-143.
23. Ernst M, MD, D Ph et al. Behavioral and Neural Consequences of Prenatal Exposure to Nicotine. *J. Am. Child Adolesc. Psychiatry* 2001, 40:6.
24. Ertan AK, He JP, Hendrik HJ et al. Reverse flow in fetal vessels and perinatal events. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2004, 208: 141-149.
25. Eränkö O. Histochemistry of Noradrenalin in the adrenal medulla of rats and mice. *Nature* 1955, 57: 363-368.
26. Eskenazi B et Castorina R. Association of prenatal maternal or postnatal child environment tobacco smoke exposure and neurodevelopmental and behavioral problems in children. *Environ Health Perspect* 1999, 107: 991-1000.
27. Feingold A. Gender differences in personality: A meta-analysis. *Psychological Bulletin*, 116: 429-456.
28. Fergusson D, Woodward L, Horwood L et al. Maternal smoking during pregnancy and psychiatric adjustment in late adolescence. *Arch Gen Psychiatry* 1998, 55: 721-727.
29. Fullerton J. New approaches to the genetic analysis of neuroticism and anxiety. *Behav Genet.* 2006, 36(1): 147-161.

30. Gallinat J, Kunz D, Lang UE et al. Serotonergic effects of smoking are independent from the human serotonin transporter gene promoter polymorphism: evidence from auditory cortical stimulus processing. *Pharmacopsychiatry* 2005, 38: 158-160.
31. Gallinat J, MD, Lang UE et al. Abnormal hippocampal neurochemistry in smokers: evidence from proton magnetic resonance spectroscopy at 3 T. *J Clin Psychopharmacol* 2007, 27: 80-84.
32. Gallinat J, Meisenzahl E, Jacobsen LK et al. Smoking and structural brain deficits: a volumetric MR investigation. *European Journal of Neuroscience* 2006, 24: 1744-1750.
33. Gallinat J, Mulert C, Bajbouj et al. Frontal and temporal dysfunction of auditory stimulus processing in schizophrenia. *Neuroimage* 2002, 17: 110-127.
34. Gallinat J and Schubert F. Regional cerebral glutamate concentrations and chronic tobacco consumption. *Pharmacopsychiatry* 2007, 40:64-67.
35. Ganapathy VV, Prasad PD, Ganapathy ME et al. Drugs of abuse and placental transport. *Adv Drug Deliv Rev* 1999, 38: 99-110.
36. Garcia-Algar o, Puig C, Vall O et al. Effects of maternal smoking during pregnancy on newborn neurobehavior: neonatal nicotine withdrawal syndrome. *Pediatrics* 2004, 113:623-624
37. Giersiepen K, von Rahden O, Hassel H. EUROscip III: National Status Report: Smoking Cessation in Pregnancy. Bremen, Germany: Bremen Institute for Prevention Research and Social Medicine; April 2006. Accessed 2012: http://www.bips.uni-bremen.de/euroscip/nsr_german_2006.pdf.
38. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC et al. The Fagerström test for nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict* 1991, 86: 1119-1127.

39. Hermann M, King K, Weitzman M. Prenatal tobacco smoke and postnatal secondhand smoke exposure and child neurodevelopment. *Curr Opin Pediatr* 2008, 20:184-190.
40. Hery F, Chouvet G, Kan JP et al. Daily variations of various parameters of serotonin metabolism in the rat brain. II. Circadian variations in serum and cerebral tryptophan levels: lack of correlation with 5-HT turnover. *Brain Research* 1977, 123: 137-145.
41. Jacobsen LK, Krystal JH, Mencil WE et al. Effects of smoking and smoking abstinence on cognition in adolescent tobacco smokers. *Biol Psychiatry* 2005, 57: 56-66.
42. Kandel DB, Griesler PC und Schaffran C. Educational attainment and smoking among women: Risk factors and consequences for offspring. *Drug and Alcohol Dependence* 2009, 104:24-33.
43. Kendler KD, Neale MC, Kessler RC et al. A longitudinal twin study of personality and major depression in women. *Arch Gen Psychiatry*. 1993, 50: 853-862.
44. Kramer M. Intrauterine growth and gestational duration determinants. *Pediatrics* 1987, 80: 502-511.
45. Lambers DS and Clark KE. The maternal and fetal physiologic effects of nicotine. *Semin Perinatal* 1996, 20: 115-126.
46. Law KL, Stroud LR, LaGasse LL et al. Smoking during pregnancy and newborn neurobehavior. *Pediatrics* 2003, 111: 1318-1323.
47. Levin ED, Conners CK, Silva D et al. Transdermal nicotine effects on attention. *Psychopharmacology (Berlin)* 1998, 140: 135-141.
48. Li SJ, Wang Y, Pankiewicz J, et al. Neurochemical adaptation to cocaine abuse: reduction of N-acetyl aspartate in thalamus of human cocaine abusers. *Biol Psychiatry*. 1999, 45:1481–1487.

49. Loehlin JC. The Differential Heritability of Personality Item Clusters. *Behav Genet* 2012, 42: 500-507.
50. Marshall D, Redfern PH and Wonnacott S. Presynaptic Nicotinic Modulation of Dopamine Release in the Three Ascending Pathways Studied by In Vivo Microdialysis: Comparison of Naïve and Chronic Nicotine- Treated Rats. *Journal of Neurochemistry* 1997, 68: 1511-1519.
51. MacDonald K, Berlow R and Thomas ML. Attachment, affective temperament, and personality disorders: A study of their relationship in psychiatric outpatients: *Journal of Affective Disorders* 2013, 151(3): 932-4.
52. Mamun, O'Callaghan, Alati et al. Does maternal smoking during pregnancy predict the smoking patterns of young adult offspring? A birth cohort study. *Tobacco Control* 2006, 15: 452-457.
53. Menezes AMB, Murray J, László M et al. Happiness and Depression in Adolescence after Maternal Smoking during Pregnancy: Birth Cohort Study. *PLoS ONE* 2013 8(11): e80370.
54. Munafo MR, Clark T and Flint J. Does measurement instrument moderate the association between the serotonin transporter gene and anxiety-related personality traits? A meta-analysis. *Molecular Psychiatry* 2005, 10: 415-419.
55. Muneoka K, Ogawa T, Kamei K et al. Prenatal nicotine exposure affects the development of the central serotonergic system as well as the dopaminergic system in rat offspring: involvement of route of drug administrations. *Brain Res Dev* 1997, 102: 117-126.
56. Murphy JM, Horton NJ, Monson RR et al. Cigarette smoking in relation to depression: historical trends from the Stirling Country Study. *Am J Psychiatry* 2003, 160: 1663-1669.

57. Müller K, Mennigen E, Ripke S et al. Altered Reward Processing in Adolescents With Prenatal Exposure to Maternal Cigarette Smoking: *JAMA Psychiatry* 2013, 70(8): 847-856.
58. Navarro HA, Seidler FJ, Schwartz RD et al. Prenatal exposure to nicotine impairs nervous system development at a dose which does not affect viability or growth: *Brain Res Bull* 1989, 23: 187-192.
59. Niaura R, Bock B, Lloyd EE, et al. Maternal transmission of nicotine dependence: psychiatric, neurocognitive and prenatal factors. *Am J Addict.* 2001; 10(1):16–29.
60. Obel C, Henriksen TB, Hedegaard M et al. Smoking during pregnancy and babbling abilities of the 8-month-old infant. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1998, 12:37-48.
61. Oncken C, MD. Nicotine Replacement for Smoking Cessation during Pregnancy. *N ENGL J MED* 2012, 366; 9.
62. Oncken C, McKee S, Krishnan-Sarin et al. Gender effects of reported in utero tobacco exposure on smoking initiation, progression and nicotine dependence in adult offspring. *Nicotine & Tobacco Research* 2004; 6(5): 829-833.
63. Ormel J, Oldenhinkel AJ, Vollebergh W et al. Vulnerability before, during, and after a major depressive episode: a3-wave population-bases study. *Arch Gen Psychiatry* 2004, 61: 990-996.
64. Paterson NE, Semenova S, Gasparini F et al. The mGluR5 antagonist MPEP decreased nicotine self-administration in rats and mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2003, 167: 257-264.
65. Pauly JR, Slotkin TA et al. Maternal tobacco smoking, nicotine replacement and neurobehavioral development. *Acta Paediatrica* 2008, 1331-1336.
66. Posner MI and Dehaene S. Attentional networks. *Trends Neurosci* 1994. 17: 75-79.

67. Robinson DM, Peebles KC, Kwok H et al. Prenatal nicotine exposure increase apnoe and reduces nicotinic potentiation of hypoglossal inspiratory output in mice. *J Physiol* 2002, 538: 957-973.
68. Roy TS, Andrews JE, Seidler FJ et al. Nicotine evokes cell death in embryonic rat brain during neurulation. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, 287: 1136-1144.
69. Roza SJ, Verburg BO, Jaddoe VW et al. Effects of maternal smoking in pregnancy on prenatal brain development. The Generation R Study. *Eur J Neurosci* 2007, 25: 611-617.
70. Rydall M, Magnusson C, Cnattingius S et al. Exposure to Maternal Smoking During Pregnancy as a Risk Factor for Tobacco Use in Adult Offspring. *American Journal of Epidemiology* 2014, 9: 1-9.
71. Samuel DB, South S and Griffin SA. Factorial Invariance of the Five-Factor Model Rating Form across Gender. *Assessment* 2014; DOI: 10.1177/1073191114536772.
72. Sas AA, Rijdsdijk FV, Ormel J et al. The Relationship between Neuroticism and Inflammatory Markers: A Twin Study. *Twin Research and Human Genetics* 2014, 1-6.
73. Schilling C, Kühn S, Romanowski A et al. Common Structural Correlates of Trait Impulsiveness and Perceptual Reasoning in Adolescence. *Human Brain Mapping* 2011, 10.
74. Schumann G, Loth E, Banaschewski T et al. The IMAGEN study: reinforcement-related behavior in normal brain function and psychopathology. *Molecular Psychiatry* 2010, 15: 1128-1139.
75. Sen S, Burmeister M, Ghosh D et al. Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2004 127: 85-89.

76. Slawecki CJ, Thomas JD, Riley EP, Ehlers CL. Neonatal nicotine exposure alters hippocampal EEG and event-related potentials (ERPs) in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2000, 65: 711-718.
77. Slikker W Jr, Xu ZA, Levin ED, Slotkin TA. Mode of action: disruption of brain cell replication, second messenger, and neurotransmitter systems during development leading to cognitive dysfunction – developmental neurotoxicity of nicotine: *Crit Rev Toxicol* 2005, 35: 703-711
78. Slotkin TA. Nicotine and the adolescent brain: insights from an animal model. *Neurotoxicol Teratol* 2002, 24: 369-284.
79. Slotkin TA. Cholinergic systems in brain development and disruption by neurotoxicants: nicotine, environment tobacco smoke, organophosphates. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004, 198: 132-151.
80. Slotkin TA. Fetal nicotine or cocaine exposure: which one is worse? *J Pharmacol Exp Ther* 1998, 285: 931-945.
81. Soothill P, Morafa W, Ayida G et al. Maternal smoking and fetal carboxyhaemoglobin and blood gas levels. *Br J Obstet Gynaecol* 1996, 103: 78-82.
82. Steinmeyer EM, Klosterkötter J, Möller H et al. Personality and personality disorders I. Universality and sensitivity of dimensional personality models as diagnostic systems for personality disorders: *Fortschr Neurol Psychiat* 2002, 70: 630-640
83. Thale V, Schlitt A. Effects of alcohol and smoking in pregnancy: *Internist (Berl)* 2011, 52: 1185-1190.
84. Tong VT, Jones JR, Dietz PM et al. Trends in smoking before, during and after pregnancy – Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), United States: *MMWR Surveill Summ* 2009, 58: 1-29.

85. USDHHS. Reverting Tobacco Use among Young People: A Report of the Surgeon General. Atlanta, Ga.: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health; 1994.
86. van den Oord EJ, Kuo PH, Hartmann AM et al. Genomewide Association Analysis Followed by a Replication Study Implicates a Novel Candidate Gene for Neuroticism: Arch Gen Psychiatry 2008, 65(9): 1062-1071.
87. Wang X, Zuckerman B, Pearson C et al. Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphism, and infant birth weight. JAMA 2002, 287: 195-202.
88. Yang X, Criswell HE and Breese GR. Nicotine-Induced Inhibition in Medial Septum Involves Activation of Presynaptic Nicotinic Cholinergic Receptors on γ -Aminobutyric Acid-Containing Neurons: The Journal of Pharmacology and experimental Therapeutics 1996, 276: 482-489.

6. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lisa Albrecht, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Auswirkungen einer in utero Nikotinexposition auf den Neurotizismusscore in der Adoleszenz im Vergleich zu einer nicht exponierten Kontrollgruppe“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den

.....

Unterschrift Doktorandin

7. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

8. Danksagung

Nach vielen Jahren intensiver Arbeit ist meine Dissertation endlich fertig und es ist an der Zeit, mich bei denjenigen zu bedanken, die die Fertigstellung dieser Arbeit möglich gemacht und mich in dieser Phase meiner akademischen Laufbahn begleitet und unterstützt haben.

In besonderem Maße danke ich Prof. Dr. Gallinat, der mir als Doktorvater und Betreuer geholfen und mich mit konstruktiven Hinweisen immer wieder auf die richtige gedankliche Bahn gelenkt hat. In diesem Atemzug möchte ich auch Frau Butzek danken, die sich während der Rekrutierung und Messung der Probanden oft als helfende Hand erwies. Ich danke der Charité, die mir die Nutzung der medizinischen Literatur und des Statistikprogramms sehr leicht gemacht hat und allen Mitarbeitern des IMAGEN-Teams für eine gelungene Zusammenarbeit. Außerdem möchte ich allen Teilnehmern der Studie danken, ohne die diese Arbeit nie zu Stande gekommen wäre.

Eine herausragende Rolle hat während dieser, oft auch nervenaufreibenden, Zeit meine Familie eingenommen, weshalb ich besonders meinen Eltern und auch Großeltern meinen tiefsten Dank aussprechen möchte. Sie standen mir immer mit Rat und Tat zur Seite und hatten auch in schwierigen Phasen jederzeit aufmunternde Worte parat.

Eine außerordentliche Unterstützung habe ich zusätzlich von meiner Tini und meinem lieben Thomas erfahren, die mich mit den richtigen Zeitpunkten für kreative Pausen, nützlichen Korrekturen und einer permanenten liebevollen Fürsorge zu jeder Tag- und Nachtzeit versorgt haben – mein Dank für diese Art der Unterstützung ist riesig.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinen Freunden für den massiven Rückhalt bedanken, ich bin mir sicher – es war nicht immer leicht mit mir.

Lisa