

Ausgabe: Mai 2002

Passivrauchen

Vorbemerkung

Unter Passivrauchen versteht man die inhalative Aufnahme von Tabakrauch durch Nichtraucher. Der Tabakrauch in der Atemluft besteht aus dem Nebenstromrauch, der durch das "Glimmen" der Zigarette entsteht, und dem von Rauchern ausgeatmeten Hauptstromrauch, der durch das "Ziehen" an einer Zigarette aktiv aufgenommen wurde. Im Weiteren wird für Passivrauchen die im englischen gebräuchliche Abkürzung ETS für "Environmental Tobacco Smoke" verwendet.

Die nachfolgende Darstellung der nach den EU-Kriterien einstufigsrelevanten Wirkung des ETS, mit Ausnahme der reproduktionstoxischen Wirkung, stützt sich im Wesentlichen auf die Begründung der Bewertung des Passivrauchens der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK, 1998, Wichmann et al., 1999).

Ausführliche Beschreibungen von epidemiologischen Studien zu allen Endpunkten und deren Ergebnisse finden sich in US-EPA (1993) und California-EPA (1997). Ergebnisse von Fall-Kontroll-Studien, die als "Odds Ratios" angegeben wurden, werden nachfolgend ebenso wie die Ergebnisse von Kohortenstudien einheitlich als „relative Risiken" (RR) bezeichnet (ausgenommen Tabelle 7).

Der eindeutig belegte Zusammenhang von Passivrauchen mit der Häufigkeit respiratorischer Symptome bei Kindern macht es plausibel, dass ETS, in dem beobachteten geringen Ausmaß, auch bei den weniger empfindlichen Erwachsenen Atemwegsbeschwerden und Lungenfunktionsstörungen hervorruft (MAK, 1998).

Die wichtigsten Schadstoffe des Haupt- und Nebenstromrauchs

In der nachstehenden Tabelle 1 sind die Konzentrationen der wichtigsten Schadstoffe im Hauptstromrauch, das Verhältnis von Neben- zu Hauptstromrauch und die Einstufungen ihrer CMR-Eigenschaften nach § 4a GefStoffV bzw. TRGS 905 aufgeführt.

Tabelle 1: Stoffe im Haupt- und Nebenstromrauch (IARC, 1986; US-EPA, 1993) und ihre Einstufungen nach GefStoffV

	Hauptstrom [µg / Zigarette]	Verhältnis Neben- / Hauptstromrauch	Einstufung nach § 4a GefStoffV bzw. TRGS 905
4-Aminobiphenyl	0,003 – 0,005	31	K 1
Acetaldehyd	500 – 1200	k. A.	K 3
Aceton	100 – 250	2 – 5	-
Acrolein	60 – 100	8 – 15	-
Ameisensäure	210 – 490	1,4 – 1,6	-
Ammoniak	50 – 130	3,5 – 5,1	-
Anilin	0,36	29,7	K 3
Benz[a]anthrazen	0,003 – 0,05	2,7	K 2
Benzo[a]pyren	0,038	2,1 – 3,5	K, M, R _{F/E} 2
Benzol	12 – 48	5 – 10	K 1, M 2
1,3-Butadien	69	3 – 6	K 2
Cadmium	0,1 – 0,12	3,6 – 7,2	K 2
Cyanwasserstoff	400 – 500	0,1 – 0,25	-
Diethylnitrosamin	0,025	< 40	K 2
Dimethylamin	7,8 – 10	3,7 – 5,1	-
Dimethylnitrosamin	0,01 – 0,04	20 – 100	K 2
Essigsäure	330-810	1,9 – 3,6	-
Ethylmethylnitrosamin	0,001 – 0,002	10 – 20	-
Formaldehyd	70-100	0,1 – 50	K 3
Hydrazin	0,032	3	K 2
Kohlenmonoxid	13000 – 22000	2,5 – 4,7	R _E 1
Kohlenoxidsulfid	12 – 42	0,03 – 0,13	-
Methylamin	11 – 29	4,2 – 6,4	-
Methylchlorid	150 – 600	1,7 – 3,3	K 3
2-Naphthylamin	0,001 – 0,022	30	K 1
Nickel	0,02 – 0,08	12 – 31	K 1
Nikotin	1330-1830	2,6 - 3,3	-
Nitrosopyrrolidin	0,006 - 0,03	6 - 30	K 2
Pyridin	16 - 40	6,5 - 20	-
Stickstoffmonoxid	100 - 600	4 - 10	-
2-Toluidin	0,03 - 0,2	19	K 2
Toluol	100 - 200	5,6 - 8,3	-

Innere Exposition

Nikotin und Cotinin als Hauptmetabolit des Nikotins gelten als spezifische Biomarker für die Exposition gegenüber Tabakrauch (Jarvis, et al., 1984), Cotinin ist auch als Biomarker für die Passivrauchbelastung von Kindern geeignet (Rolle-Kampczyk et al., 2000). Die Konzentration von Cotinin im Plasma und im Speichel bei Nichtrauchern beträgt 0,5 -15 ng/ml. Bei Personen, die sich selbst als Nichtraucher bezeich-

neten, betrug die durchschnittliche Cotinin-Konzentration im Urin 8,84 ng/ml mit Werten bis zu etwa 85 ng/ml. Bei Rauchern fanden sich ca. 1.200 ng Cotinin /ml Urin (California-EPA, 1997; NIOSH, 1991). Die durchschnittliche Zunahme der Cotinin-Konzentration im Urin nach der Aufnahme nikotinhaltiger Nahrungsmittel (Tomaten, Kartoffeln, Blumenkohl, schwarzer Tee) beträgt 0,6 ng/ml, maximal 6,2 ng/ml (US-EPA, 1993).

10 Nichtraucher, die 80 Minuten in einem 16 m³ großen Raum gegenüber einem kontinuierlichen Nebenstromrauch exponiert waren, der von einer Rauchmaschine (2 - 4 Zigaretten) produziert wurde, zeigten die in Tabelle 2 dargestellten Nikotin- und Cotinin-Konzentrationen im Speichel, Plasma und Urin. Die Konzentration von Nikotin in der Raumluft betrug nach 10 bis 15 Minuten 280 µg/m³ (California-EPA, 1997).

Die Konzentrationen von Nikotin in der Muttermilch von drei am Arbeitsplatz gegenüber ETS exponierten Nichtraucherinnen betragen 1 - 7 ng/ml (California - EPA, 1997). Die Konzentration von Cotinin in der Muttermilch von 7 Nichtraucherinnen, die mit einem rauchenden Partner zusammenlebten, betragen bis zu 277 ng/ml (California - EPA, 1997).

In der Amnionflüssigkeit von 31 untersuchten schwangeren Frauen war bei Raucherrinnen (n = 9) auf die Durchschnittswerte bezogen eine etwa 7,5mal und bei Passivraucherinnen (n = 14) eine etwa 2,5mal höher Cotinin-Konzentration zu finden, als bei Nichtraucherinnen (n = 8) (Jordanov, 1990).

Tabelle 2: Konzentrationen von Nikotin und Cotinin im Speichel, Plasma und Urin von Probanden, die gegenüber Nebenstromrauch von 4 Zigaretten exponiert waren. (Nikotin-Konzentration in der Raumluft nach 10 - 15 Minuten: 280 µg/m³, California EPA, 1997)

Untersuchungszeitpunkt (Minuten)	Im Speichel (ng/ml)		Im Plasma (ng/ml)		Im Urin (ng/mg Kreatinin) [ng/ml]	
	Nikotin	Cotinin	Nikotin	Cotinin	Nikotin	Cotinin
während der Exposition gegenüber Nebenstromrauch von 4 Zigaretten						
0	3	1,0	0,2	0,9	17 [25]	14 [21]
40	830	1,1	0,3	0,9	n. b.	n. b.
60	880	2,1	0,3	1,2	n. b.	n. b.
80	730	1,4	0,5	1,3	84 [126]	28 [42]
nach der Exposition						
30	148	1,7	0,4	1,8	n. b.	n. b.
150	17	3,1	0,7	2,9	100 [150]	46 [69]
240	3	2,0	1,1	3,3	n. b.	n. b.
300	7	3,5	0,6	3,4	48 [72]	55 [83]

Genotoxizität, Mutagenität

Georgiadis et al. (2001) untersuchten das Vorkommen von DNA – Addukten beim Menschen (³²P – postlabeling in Lymphozyten) aufgrund von Luftverunreinigungen und fanden eine positive Korrelation zwischen DNA – Addukten und der ETS – Exposition (Expositionsangaben der Probanden durch Cotininmessungen im Plasma validiert).

Eine grenzwertig signifikant ($P = 0,076$) erhöhte Rate an Schwesterchromatidaustauschen (SCE) fanden sich in gering ETS-exponierten Kindern (1 – 6 Jahre). Die SCE pro Zelle „nicht“ exponierter Kinder (Cotiningehalt im Plasma durchschnittlich 0,264 ng/ml) stiegen von 8,82 (SD 1,78, $n = 11$) auf 10,03 bei exponierten Kindern (SD 2,32, $n = 53$, Cotiningehalt im Plasma durchschnittlich 2,87 ng/ml) (Tang et al. 1999).

Experimentelle Befunde

In vitro

Der Urin von Ratten, die gegenüber Hauptstrom- oder Nebenstromrauch aus 2 - 4 Filterzigaretten (Rauchmaschine) exponiert waren, zeigte eine erhöhte Revertanzahl im Salmonella-Test mit TA1538 (Mohtashampur et al., 1984).

In vivo

Bei weiblichen C57Bl- und DBA-Mäusen (jeweils 3 Tiere), die 65-70 Wochen über die Nase gegenüber Nebenstromrauch exponiert waren, wurde in der Lunge eine signifikante 12 bis 25fache Erhöhung von DNA-Addukten (^{32}P – postlabeling) beobachtet (Gairola et al., 1993).

Männliche und weibliche F344/N-Ratten (Tierzahl nicht angegeben) wurden über 22 Tage an 6 Stunden pro Tag und 5 Tage pro Woche gegenüber Zigarettenrauch intermittierend oder kontinuierlich über die Nase oder kontinuierlich ganzkörperexponiert. In der ersten Woche betrug die Expositions-dosis 600 mg Partikel·h / m^3 , danach 1200 mg Partikel·h / m^3 . 18 Stunden oder 3 Wochen nach der letzten Exposition wurden DNA-Addukte im Lungengewebe gemessen und bei der „18 Stunden – Messung“ eine signifikante Zunahme festgestellt (Bond et al., 1989).

Männliche Sprague-Dawley-Ratten wurden über 14 Tage bzw. 13 Wochen 6 Stunden pro Tag und 5 Tage pro Woche gegenüber Nebenstromrauch exponiert (0,1, 1 oder 10 mg Partikel/ m^3). Die Organe Lunge, Herz, Leber, Kehlkopf und Blase wurden auf DNA-Addukt-Bildung und auf Chromosomenaberrationen untersucht. In der höchsten Expositionsgruppe zeigten sich Hyperplasien des Nasenepithels, die zum Teil reversibel waren. Eine signifikante Erhöhung der DNA-Addukt-Bildung wurde nach 7, 14 und 28 Tagen bei der höchsten Konzentration in der Lunge (z.B. nach 14 Tagen: $8,7 \pm 0,2$ Addukte pro 10^9 Nukleotide) und im Herz (z.B. nach 14 Tagen: $5,7 \pm 0,7$ Addukte pro 10^9 Nukleotide; in der scheinexponierten Kontrolle fanden sich etwa 2 – 4 Addukte pro 10^9 Nukleotide), nach 90 Tagen auch im Kehlkopf gemessen. Bei keiner Konzentration nach 7, 14, 28 bzw. 90 Tagen Exposition gegenüber Nebenstromrauch wurde eine signifikante Erhöhung an Chromosomenaberrationen in Lungenmakrophagen beobachtet (Angabe als Prozent aberranter Zellen, ohne Spezifikation der Aberrationen). Die Tiere zeigten im Vergleich zu den Kontrolltieren keine Unterschiede im Körpergewicht (Lee et al., 1992, 1993).

Ein mit jeweils 3 männlichen NMRI-Mäusen pro Gruppe durchgeführter Mikronukleustest mit Nebenstromrauch von 1, 2, 3 und 4 Zigaretten verlief expositionsabhängig positiv. Aus der Graphik lassen sich folgende mittleren Häufigkeiten an Mikrokerne pro 1000 polychromatischer Erythrozyten ablesen: Kontrolle: 1,8; 1 Zigarette: 3,2; 2 Zigaretten: 3,4; 3 Zigaretten: 3,9; 4 Zigaretten: 3,7 (mit einem jeweiligen expositionsfreien Intervall zwischen den Zigaretten von 2 Stunden). Bereits der Nebenstromrauch einer Zigarette führte zu einer signifikanten ($p < 0,01$) Erhöhung der Anzahl der Mikrokerne (Präparation 30 Stunden nach der letzten Exposition, Mohtashampur et al., 1987).

Kanzerogenität

Lungentumoren

Tierexperimentelle Befunde

Männliche A/J-Mäuse wurden über 5 Monate jeweils 6 Stunden pro Tag und 5 Tage pro Woche in einer Expositions-kammer gegenüber ETS exponiert. Die Konzentrationen betragen im Durchschnitt 87 mg Gesamtpartikel/m³, 246 ml Kohlenmonoxid/m³ und 16 mg Nikotin/m³. Nach 5 Monaten war die Rate an Lungentumoren nicht signifikant von 11 auf 33 % erhöht. In einer zweiten Gruppe mit einer Nachbeobachtungszeit von 4 Monaten, in der die Tiere gefilterte Luft atmeten, hatten 85 % der exponierten Tiere und 38 % in der Kontrolltiere Lungentumoren. Die Tumorzinzidenz der exponierten Tiere war im Vergleich zu der Kontrollgruppe statistisch signifikant erhöht. Mehr als 80 % aller Tumoren waren Adenome, die übrigen Adenokarzinome (Witschi et al., 1997 a).

Weiblichen NMRI-Mäusen wurde Nebenstromrauch-Kondensat in Dosierungen von 2,5, 5 bzw. 7,5 mg (0,65, 1,65 und 2,5 µg Benzo[a]pyren/kg KG) zweimal in der Woche für 3 Monate auf die rasierte Rücken-haut aufgetragen. Bei den exponierten Tieren war die Anzahl der Tumorstufen dosisabhängig signifikant erhöht. Mit der höchsten Dosis wurde ein Anstieg der Anzahl der Hauttumoren um das Dreifache beobachtet, zusätzlich traten Mammaadenokarzinome auf. Die Überlebensrate der behandelten Tiere war signifikant gegenüber den Kontrolltieren verringert (Mohtashampur et al., 1990).

Epidemiologische Befunde

In Tabelle 3 sind die Ergebnisse von Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien zum Zusammenhang des Auftretens von Lungenkrebs und ETS-Exposition dargestellt. Ergebnisse von Studien, die bis 1997 publiziert wurden, wurden der Zusammenfassung von Hackshaw et al. (1997) entnommen, neuere Studien wurden von der MAK-Kommission (MAK, 1998) in die dann hier übernommene Tabelle nachgetragen (auch Wichmann et al., 1999). Einschränkungen der Studien z.B. wegen geringem Untersuchungsumfang, ungenügender Dokumentation, Vernachlässigung möglicher Störgrößen oder der Aussagekraft (s. US-EPA, 1993) sind als Fußnote erwähnt.

Tabelle 3: Relative Risiken (RR) für Lungenkrebs durch Passivrauchen. Übersicht über epidemiologische Studien zum Risiko bei lebenslangen Nichtraucher, deren Partner rauchte, im Vergleich zu denjenigen, bei denen der Partner nicht rauchte.

Studie	Land	Fälle w/m	Kontrollen bzw. Kohortengröße w/m	RR (95%-KI) w/m
Kohortenstudien				
Butler 1988 ¹⁾	USA	8	9199	2,02 (0,48-8,56)
Cardenas et al. 1997	USA	150/97	192084/96445	1,20 (0,80-1,60)/ 1,00 (0,60-1,80)
Garfinkel 1981	USA	153	176586	1,18 (0,90-1,54)
Hirayama 1984 ^{2), 3)}	Japan	200/64	91 340/20225	1,45 (1,02-2,08)/ 2,25 (1,06-4,76)
Fall-Kontroll-Studien				
Akiba et al. 1986	Japan	94/19	270/110	1,52 (0,87-2,63)/ 2,10 (0,51-8,61)
Boffetta et al. 1998 ^{4), 5)}	Europa	650	1542	1,16 (0,93-1,44)
Brownson et al. 1987 ¹⁾	USA	19	47	1,52 (0,39-5,96)
Brownson et al. 1992	USA	431	1166	0,97 (0,78-1,21)
Buffler et al. 1984 ¹⁾	USA	41/11	196/90	0,80 (0,34-1,90)/ 0,51 (0,14-1,79)
Chan und Fung 1982 ^{6), 7)}	Hongkong	84	139	0,75 (0,43-1,30)
Correa et al. 1983 ¹⁾	USA	22	133	2,07 (0,81-5,25)
Du et al. 1993	China	75	128	1,19 (0,66-2,13)
Fontham et al. 1994	USA	651	1253	1,26 (1,04-1,54)
Gao et al. 1987	China	246	375	1,19 (0,82-1,73)
Garfinkel et al. 1985	USA	134	402	1,23 (0,81-1,87)
Geng et al. 1988 ⁷⁾	China	54	93	2,16 (1,08-4,29)
Hole et al. 1989 ^{4), 5)}	Schottland	7	7997	2,41 (0,45-12,83)
Humble et al. 1987 ¹⁾	USA	20	162	2,34 (0,81-6,75)
Inoue und Hirayama 1988 ^{1), 7)}	Japan	22	47	2,55 (0,74-8,78)
Janerich et al. 1990 ^{4), 5)}	USA	188	191	0,75 (0,48-1,18)
Jöckel 1991 ¹⁾	Deutschland	23/9	45/70	2,27 (0,75-6,82)/ 2,68 (0,58-12,36)
Jöckel et al. 1998 ^{4), 5), 8)}	Deutschland			
	I	71	236	1,58 (0,83-2,98)
	II	304	1423	0,93 (0,69-1,25)
Kabat et al. 1995	USA	67/39	173/98	1,10 (0,62-1,96)/ 1,63 (0,69-3,85)
Kabat und Wynder 1984 ¹⁾	USA	24/12	25/12	0,79 (0,25-2,45)/ 1,00 (0,10-5,07)
Kalandidi et al. 1990	Griechenland	90	116	1,62 (0,90-2,91)
Kreuzer et al. 2000	Deutschland	292	1338	1,39 (0,96-2,01)
Koo et al. 1987	Hongkong	86	136	1,55 (0,90-2,67)
Lam 1985	Hongkong	60	144	2,01 (1,09-3,72)

Studie	Land	Fälle w/m	Kontrollen bzw. Kohortengröße w/m	RR (95%-KI) w/m
Lam et al. 1987	Hongkong	199	335	1,65 (1,16-2,35)
Lee et al. 1986 ¹⁾	England	32/15	66/30	1,03 (0,41-2,55)/ 1,31 (0,38-4,52)
Liu et al. 1991 ^{6), 7)}	China	54	202	0,74 (0,32-1,69)
Liu et al. 1993 ¹⁾	China	38	69	1,66 (0,73-3,78)
Pershagen et al. 1987	Schweden	70	294	1,03 (0,61-1,74)
Shimizu et al. 1988	Japan	90	163	1,08 (0,64-1,82)
Sobue 1990	Japan	144	731	1,06 (0,74-1,52)
Stockwell et al. 1992	USA	210	301	1,60 (0,80-3,00)
Sun et al. 1996	China	230	230	1,16 (0,80-1,69)
Trichopolous et al. 1983 ²⁾	Griechenland	62	190	2,13 (1,19-3,83)
Wang et al. 1996	China	135	135	1,11 (0,67-1,84)
Wu et al. 1985 ¹⁾	USA	29	62	1,20 (0,50-3,30)
Wu-Williams et al. 1990 ^{2), 7)}	China	417	602	0,79 (0,62-1,02)
Zaridze et al. 1995 ⁶⁾	Rußland	162	285	1,66 (1,12-2,45)
Zaridze et al. 1998 ⁵⁾	Rußland	189	358	1,53 (1,06-2,21)
Hackshaw et al. 1997, Metaanalyse, 37 Studien für Frauen, 9 Studien für Männer		4625/274	477924/117260	1,24 (1,13-1,36)/ 1,34 (0,97-1,84)

¹⁾ geringe Fallzahl (<50)

²⁾ Confounder nicht ausreichend berücksichtigt

³⁾ 90%-KI

⁴⁾ Männer und Frauen

⁵⁾ nicht in der Metaanalyse von Hackshaw et al. (1997) enthalten

⁶⁾ Dokumentation unzureichend

⁷⁾ in US-EPA (1993) als am wenigsten valide bewertet

⁸⁾ I: Norddeutschland, II: West-, Süd- u. Ostdeutschland

Zu den Kohortenstudien

In den drei aussagekräftigsten Studien (Cardenas et al., 1997; Garfinkel, 1981; Hirayama, 1984) war das relative Lungenkrebsrisiko für nichtrauchende Frauen mit rauchendem Partner höher als für solche mit nichtrauchendem Partner. Für nichtrauchende Männer mit rauchenden Frauen war nur in der Studie von Hirayama (1984) das relative Risiko erhöht (Tabelle 3).

In der Studie von Garfinkel (1981) waren die relativen Risiken mit zunehmender Exposition nicht erhöht.

In der Studie von Hirayama (1984) waren die relativen Risiken für die Frauen 1,36 (Ehemänner Exraucher); 1,42 (Ehemänner rauchten 1–14); 1,58 (15–19) bzw. 1,91 (mehr als 20 Zigaretten am Tag; 90 %-KI 1,34-2,71; p-Wert für Trend-Test 0,002). Auch für nichtrauchende Männer nahm das relative Risiko mit der Exposition zu:

Es betrug 2,14, wenn die Ehefrauen 1-19 und 2,31 wenn die Ehefrauen mehr als 20 Zigaretten/ Tag rauchten (90 %-KI 0,90-5,94; P-Wert für Trend-Test 0,02). Mögliche Confounder für Lungenkrebs und Fehlklassifikation von Rauchern wurden nicht berücksichtigt, jedoch spricht die eindeutige Expositions-Wirkungs-Beziehung für einen Effekt des Passivrauchens.

In der Studie von Cardenas et al. (1997) ergab sich ebenfalls eine signifikante Expositions-Wirkungs-Beziehung: In den Untergruppen 1-19, 20-39 und > 40 Zigaretten/Tag betragen die relativen Risiken für die ETS-exponierten Frauen 1,1; 1,2 und 1,9 (95 %-KI 1,0-3,6; p-Wert für Trend-Test 0,03). Ein Ansteigen des relativen Risikos mit der Dauer der Ehezeit wurde nicht beobachtet. Aufgrund der geringen Fallzahlen konnte eine entsprechende Analyse für die ETS-exponierten Männer nicht durchgeführt werden. Diese Studie zeichnet sich durch eine weitgehend vollständige Aufklärung der Todesursachen (97 %) und eine direkte Befragung der Ehepartner bezüglich ihrer Rauchgewohnheiten aus. Zahlreiche mögliche Störfaktoren, wie frühere Lungenerkrankungen, berufliche Asbestexposition, Ernährungsgewohnheiten und Bildung wurden berücksichtigt.

Insgesamt ergibt sich aus den 3 Kohortenstudien eine erhöhte Lungenkrebssterblichkeit bei ETS-Exposition. Signifikant ist das Ergebnis in der Studie von Hirayama (1984). In dieser und in der Studie von Cardenas et al. (1997) besteht darüber hinaus eine signifikante Expositions-Wirkungs-Beziehung (Tabelle 4).

Tabelle 4: Relative Risiken (RR) für Lungenkrebs bei ETS-Exposition von lebenslangen Nichtrauchern (höchste exponierte Gruppen) durch den Partner (MAK, 1998, modifiziert nach Jinot und Bayard, 1994)

Literatur	Exposition	Power ¹⁾	RR ²⁾	p-Wert ³⁾
Studien, die in US-EPA (1993) analysiert wurden ⁴⁾ :				
Akiba et al. 1986	≥ 30 Zig./Tag	0,1	2,1	0,13
Correa et al. 1983	≥ 41 Pack.-Jahre	0,06	3,2	0,005
Fontham et al. 1991 ⁵⁾	≥ 80 Pack.-Jahre	k. A.	1,32	0,21
Gao et al. 1987	≥ 40 Jahre	0,33	1,7	0,02
Garfinkel 1981	≥ 20 Zig./Tag	k. A.	1,09	0,33
Garfinkel et al. 1985	≥ 20 Zig./Tag	0,21	2,05	0,01
Geng et al. 1988	≥ 20 Zig./Tag	k. A.	2,76	< 0,00001
Hirayama 1984	≥ 20 Zig./Tag	0,13	1,91	0,00015
Humble et al. 1987	≥ 21 Zig./Tag	k. A.	1,09	0,46
Inoue und Hirayama 1988	≥ 20 Zig./Tag	k. A.	3,09	0,05
Janerich et al. 1990	≥ 50 Pack.-Jahre	k. A.	1,01	0,5
Kalandidi et al. 1990	≥ 41 Zig./Tag	0,06	1,57	0,16
Koo et al. 1987	≥ 21 Zig./Tag	0,11	1,18	0,36
Lam et al. 1987	≥ 21 Zig./Tag	0,16	2,05	0,02
Pershagen et al. 1987	≥ 16 Zig./Tag	k. A.	3,11	0,02
Trichopoulos et al. 1983	≥ 21 Zig./Tag	0,11	2,55	0,003
Wu et al. 1985	≥ 31 Jahre ⁶⁾	k. A.	1,87	k. A.
andere Studien:				
Boffetta et al. 1998 ⁴⁾	> 23 Pack.-Jahre	k. A.	1,64	< 0,05 ⁷⁾

Literatur	Exposition	Power ¹⁾	RR ²⁾	p-Wert ³⁾
Brownson et al. 1992 ⁴⁾	≥ 40 Pack.-Jahre	k. A.	1,3	0,025 ⁸⁾
Cardenas et al. 1997	≥ 40 Zig./Tag	k. A.	1,9	0,025 ⁸⁾
Du et al. 1993	> 20 Zig./Tag	k. A.	1,62	> 0,05 ⁷⁾
Fontham et al. 1994 ⁴⁾	≥ 80 Pack.-Jahre	k. A.	1,79	0,037 ⁷⁾
Jöckel 1991	> 90-Perzentil der Verteilung	k. A.	3,43	0,018 ⁷⁾
Jöckel et al. 1998 ⁹⁾	> 90-Perzentil der Verteilung	k. A.	I: 1,51	> 0,05 ⁷⁾
			II: 1,59	> 0,05 ⁷⁾
Kabat et al. 1995	> 10 Zig./Tag	k. A.	m: 7,48	< 0,05 ⁷⁾
			w: 1,06	< 0,05 ⁷⁾
Liu et al. 1993	≥ 20 Zig./Tag	k. A.	2,9	0,02 ⁷⁾
Stockwell et al. 1992	≥ 40 Jahre	k. A.	2,2	0,025 ⁸⁾
Zaridze et al. 1998	> 15 Jahre	k. A.	1,42	0,07 ⁷⁾

Pack.-Jahre = Zahl der täglich gerauchten Zigaretten-Packungen x Jahre

- 1) Wahrscheinlichkeit der Signifikanz ($p < 0,05$) von Effekten, wenn das wahre relative Risiko 1,5 ist
- 2) RR für Kohortenstudien; OR für Fall-Kontroll-Studien
- 3) Einseitiger p-Wert-Test für $RR = 1$ gegenüber $RR > 1$, oder Trend-Test
- 4) Relatives Risiko, korrigiert für Fehlklassifikation der Raucher
- 5) Relatives Risiko für alle Tumortypen in bezug auf zwei Kontrollgruppen
- 6) Jahre der Exposition bei Erwachsenen (Partner und Arbeitsplatz)
- 7) Zweiseitiger p-Wert-Test
- 8) 95 %-KI enthält 1,0
- 9) I: Norddeutschland, II: West-, Süd- und Ostdeutschland

Zu den Fall-Kontroll-Studien

Ohne Differenzierung nach dem Umfang oder der Dauer der Exposition gegenüber ETS wurden in der Mehrzahl der bewertbaren Studien (Tabelle 3) erhöhte relative Lungenkrebsrisiken beobachtet, die z.T. statistisch signifikant waren (Fontham et al., 1994; Lam et al., 1987; Zaridze et al., 1998). Die Ergebnisse der Studien von Fontham et al. (1994) und Lam et al. (1987) sind aus folgenden Gründen besonders relevant:

- In der Studie von Fontham et al. (1994) wurden alle bisher bekannten Störgrößen, wie evtl. Fehlklassifikation von Rauchern, berufliche Exposition gegen bekannte Kanzerogene, Ernährungsgewohnheiten und sozialer Status berücksichtigt. Die Angaben zum Raucherstatus wurden mittels Cotinin-Bestimmungen verifiziert, um die Möglichkeit der Fehlklassifikation von Rauchern als Nichtraucher zu minimieren.
- Die Studie von Lam et al. (1987) zeichnet sich durch gute Erfassung der Exposition (verschiedene Quellen der Exposition) gegenüber ETS, valide Erfassung der Rauchgewohnheiten des Ehemannes und Adjustierung der Analyse für mögliche Störfaktoren (Ausbildung, Geburtsort, Aufenthaltsdauer in Hongkong, Familienstand) aus.

Einige der Studien mit nicht signifikant erhöhten Lungenkrebsrisiken nach ETS-Exposition weisen z.T. geringe Fallzahlen auf, sind aber gut dokumentiert und berücksichtigen mögliche Störgrößen (Gao et al., 1987; Jöckel et al., 1998; Kabat et al., 1995; Kalandidi et al., 1990; Koo et al., 1987; Liu et al., 1993; Stockwell et al., 1992). Die Ergebnisse dieser Studien unterstützen die Aussagen von Fontham et al. (1994) und Lam et al. (1987).

In einer europäischen Multicenter-Studie mit 650 Fällen und 1.542 Kontrollen war bei ETS-Exposition durch den Ehepartner das relative Risiko für Lungenkrebs mit 1,16 nicht signifikant erhöht (Boffetta et al. 1998; Tabelle 3).

- Von den negativen Studien zeichnet sich die von Brownson et al. (1992) durch gute Dokumentation, Erfassung der Exposition zu Hause und am Arbeitsplatz und Berücksichtigung möglicher Störgrößen aus.

In zwei weiteren Studien ist das relative Lungenkrebsrisiko von Ehefrauen rauchender Männer nach Exposition gegenüber ETS nicht erhöht, aber das der Kinder (Janerich et al., 1990) oder das von Frauen, deren Mütter oder Schwiegerväter rauchten (Shimizu et al., 1988).

In der Mehrzahl der Studien, in denen eine Expositions-Wirkungs-Beziehung untersucht wurde, ist das relative Risiko in den entsprechenden Gruppen signifikant erhöht (Tabelle 4) oder es wurde ein statistisch signifikanter Trend der Zunahme des Lungenkrebsrisikos mit der ETS-Exposition festgestellt.

In der europäischen Multicenter-Studie war das Risiko für Lungenkrebs bei ETS-Exposition durch den Partner in der Gruppe mit der höchsten Exposition am Größten. Durch unterschiedliche Erhebung der Exposition in den einzelnen Studienzentren reduzierte sich die für die Expositions-Wirkungs-Beziehung auswertbare Fallzahl auf ca. 550. Bei den die Expositions-dosis am besten beschreibenden Variablen "Stunden/Tag x Jahre" und "Packungs-Jahre" ergab sich ein signifikanter linearer Trend nur für das Expositionsmaß "Stunden/Tag x Jahre". Hier waren auch die relativen Risiken in den Gruppen mit der höchsten Exposition am größten (Boffetta et al., 1998; Tabelle 5).

Tabelle 5: Relative Risiken für Lungenkrebs bei ETS-Exposition von lebenslangen Nichtrauchern durch den Partner in der europäischen Multicenter-Studie (Boffetta et al., 1998)

Exposition	Fälle	Kontrollen	RR ¹⁾	95 %-KI	Trend ²⁾
[Stunden/Tag x Jahre] ³⁾					
1 - 135	165	396	0,90	0,70 - 1,16	
136 - 223	44	81	1,20	0,78 - 1,85	
> 223	41	53	1,80	1,12 - 2,90	0,02
keine Angaben	103	234			
[Packungs-Jahre] ⁴⁾					
0,1-13,0	188	411	1,00	0,78-1,28	
13,1-23,0	36	83	0,89	0,57-1,39	
> 23,0	42	55	1,64	1,04-2,59	0,09
keine Angaben	87	215			

¹⁾ Relatives Risiko, adjustiert nach Alter und Geschlecht

²⁾ p-Wert für Test auf linearen Trend

- ³⁾ In Gegenwart des nichtrauchenden Ehepartners
⁴⁾ Jahre x Packungen/Tag

In zwei in Deutschland durchgeführten Studien, deren Ergebnisse teilweise in Boffetta et al. (1998) enthalten sind, war bei ETS-Exposition ausschließlich durch den Partner eine nicht signifikante Zunahme des relativen Risikos mit der Expositionintensität festzustellen, die Fallzahlen mit hoher Exposition waren jedoch gering. Die Exposition wurde als "gering oder nie" (entsprechende Belastung geringer als 75. Perzentil der Verteilung bei Fällen und Kontrollen; 209 Fälle für beide Studien), "relevant" (entsprechende Belastung höher als 75. Perzentil; 20 Fälle) oder "hoch" (entsprechende Belastung höher als 90. Perzentil; 25 Fälle) charakterisiert. Bei Berücksichtigung aller Expositionsquellen (u.a. auch am Arbeitsplatz) war in einer der beiden Teilstudien das relative Risiko in der am höchsten exponierten Gruppe signifikant (RR 2,09; 95 %-KI 1,02-4,48; 18 Fälle), in der anderen nicht signifikant erhöht (RR 1,41; 95 %-KI 0,98-2,01; 57 Fälle; Jöckel et al., 1998).

Zu den Arbeitsplatzstudien

In einigen der Studien am Arbeitsplatz wurde nur die Expositionssituation am aktuellen Arbeitsplatz erhoben oder der Zeitpunkt und die Dauer der Exposition waren nicht angegeben (Brownson et al., 1992; Garfinkel et al., 1985; Kalandidi et al., 1990; Shimizu et al., 1988; Stockwell et al., 1992; Zaridze et al., 1998). In anderen Studien wurde nur die Exposition gegenüber ETS in den letzten drei Monaten (Koo et al., 1987) oder die Exposition an den letzten vier Arbeitsplätzen (länger als ein Jahr; Kabat et al., 1995) untersucht. In diesen Studien wurden z.T. erhöhte, aber keine signifikant erhöhten relativen Lungenkrebsrisiken beobachtet.

In zwei Studien wurde keine Expositions-Wirkungs-Beziehung gefunden (Kabat et al., 1995; Kalandidi et al., 1990).

In weiteren umfangreicheren Studien wurden vollständigere Daten zur Exposition gegenüber ETS am Arbeitsplatz erhoben und die Expositions-Wirkungs-Beziehung untersucht (Boffetta et al., 1998; Fontham et al., 1994; Jöckel et al., 1998):

- Für Frauen, die am Arbeitsplatz ETS-exponiert waren, war das relative Risiko für Lungenkrebs mit 1,39 signifikant erhöht (95 %-KI 1,1 - 1,74).
- Bei Frauen, die 1-15, 16-30 oder über 30 Jahre gegenüber ETS exponiert waren, nahm das relative Lungenkrebsrisiko signifikant mit der Dauer der Expositionszeit zu: Das RR war 1,30 (95 %-KI 1,01-1,67), 1,40 (95 %-KI 1,04-1,88) bzw. 1,86 (95 %-KI 1,24-2,78; Fontham et al., 1994).

In der europäischen Multicenter-Studie war das relative Lungenkrebsrisiko bei ETS-Exposition am Arbeitsplatz 1,17 (95 %-KI 0,94-1,45). Eine Expositions-Wirkungs-Beziehung zeigte sich bei der Auswertung nach Dauer der Exposition nicht, aber ein signifikanter Trend war bei der Analyse nach der gewichteten Exposition, die die Expositions-dosis besser widerspiegelt, festzustellen (Tabelle 6; Boffetta et al., 1998).

Führt man die zwei Studien aus Deutschland (Jöckel, 1991 und Jöckel et al., 1998) zusammen, ergibt sich ausschließlich für den Arbeitsplatz ein relatives Lungenkrebsrisiko nach ETS-Exposition im Vergleich zu "gering oder nie Belasteten" (entspre-

chende Belastung geringer als 75. Perzentil der Verteilung bei Fällen und Kontrollen; 325 Fälle) für "relevante" Exposition (entspr. Belastung höher als 75. Perzentil; 19 Fälle) von 1,63 (95 %-KI 0,94-2,84) und für "hohe" Exposition (entsprechende Belastung höher als 90. Perzentil; 21 Fälle) von 1,95 (95 %-KI 1,11 - 3,42; Jöckel et al., 1998).

Tabelle 6: Relatives Lungenkrebsrisiko nach Exposition von lebenslangen Nichtraucher gegenüber ETS am Arbeitsplatz (Boffetta et al., 1998)

Exposition	Fälle	Kontrollen	RR ¹⁾	95 %-KI	Trend ²⁾
[Jahre]					
nicht exponiert	276	687	1,00	-	
0,1 - 29	278	634	1,15	0,91-1,44	
29,1 - 38	55	129	1,26	0,85-1,85	
> 38	39	91	1,19	0,76-1,86	0,21
keine Angaben	2	1			
gewichtet ³⁾					
nicht exponiert	276	687	1,00		
1 - 16848	196	525	0,97	0,76-1,25	
16849 - 32448	47	105	1,41	0,93-2,12	
> 32 448	48	71	2,07	1,33-3,21	< 0,01
keine Angaben	83	154			

1) Relatives Risiko, adjustiert nach Alter und Geschlecht

3) subjektiv eingeschätztes Ausmaß der ETS-Belastung x Stundenzahl der Exposition

2) Trend: p-Wert für linearen Trend-Test

In der Studie von Kreuzer et al. (2000) wurden für Deutschland auf der Basis von Interviews verschiedene Expositionsszenarien unterschieden. Bei ETS-Exposition am Arbeitsplatz zeigte sich ein klarer Effekt und wurde in der höchsten Expositions-kategorie ein RR von 1,93 ermittelt (95 %-KI 1.04-3.85). Eine Adjustierung mit relevanten Störgrößen (Kanzerogene am Arbeitsplatz, Radon im Innenraum, Ernährung) führten zu keiner nennenswerten Änderung der Ergebnisse.

Zu den Meta-analysen

Von der US-EPA (1993) wurden insgesamt 31 Studien (darunter 4 Kohortenstudien) eingehend bewertet und die Ergebnisse hinsichtlich der Fehlklassifikation von Rauchern adjustiert. Bezogen auf die Exposition des Lebenspartners gegenüber ETS ergaben sich nach Regionen folgende relative Risiken: Griechenland 2,01, Hongkong 1,48, Japan 1,41, USA 1,19, Westeuropa 1,17 und China 0,95. Berücksichtigt man nur die am höchsten exponierten Gruppen, ergeben sich relative Risiken von 2,15; 1,68; 1,96; 1,38; 3,11 und 2,32 und insgesamt ein relatives Risiko von 1,81 (90 %-KI 1,60-2,05).

In der Meta-Analyse von 37 Fall-Kontroll- und Kohorten-Studien durch Hackshaw et al. (1997) ergaben sich bei ETS-Exposition relative Lungenkrebsrisiken von 1,24 für Frauen (95 %-KI 1,13-1,36) und 1,34 für Männer (95 %-KI 0,97-1,84). Insgesamt ergibt sich für Frauen und Männer zusammen und bei Einbeziehung von 2 weiteren Studien (Hole et al., 1989 und Janerich et al., 1990), bei denen nicht nach dem Geschlecht differenziert wurde, ein relatives Risiko von 1,23 (95 %-KI 1,13-1,34). In 16 Studien zum Zusammenhang zwischen der Zahl der vom Lebenspartner gerauchten Zigaretten und dem Lungenkrebsrisiko ergibt sich eine signifikante Expositions-Wirkungs-Beziehung. Das Lungenkrebsrisiko wächst um 23 % (14- 32 %) für jeweils 10 Zigaretten pro Tag, die der Lebenspartner geraucht hat. In 11 Studien wurde der Zusammenhang des Lungenkrebsrisikos mit der Dauer des Zusammenlebens mit einem Raucher untersucht. Es ergibt sich eine signifikante Expositions-Wirkungs-Beziehung und das Lungenkrebsrisiko wächst um 11 % (4-17 %) für jeweils 10 Expositionsjahre (Hackshaw et al., 1997).

Andere Lokalisationen

Verschiedene Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen ETS-Exposition und der Entstehung anderen Tumoren als Lungentumoren, z.B. der Nasenhöhlen bzw. Nasennebenhöhlen, Blase und Zervix, die auch durch aktives Rauchen hervorgerufen werden (California-EPA, 1997). Es konnte ein konsistenter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Nasennebenhöhlenkarzinomen nach ETS-Exposition gezeigt werden (Buckley et al., 1981; Fukuda und Shibata, 1990; Hirayama, 1984; Zheng et al., 1993). Einige der Studien zeigten für die Entstehung von Zervixkarzinomen nach Exposition gegenüber ETS signifikante relative Risiken (Sandler et al., 1985a, b; Slattery et al., 1989). In weiteren Studien war die Erhöhung nicht signifikant (Hirayama, 1981; Coker et al., 1992). DNA-Addukte im zervikalen Epithel ebenso wie Nikotin und Cotinin im Zervikalschleim lassen einen Zusammenhang biologisch plausibel erscheinen (Slattery et al., 1989).

Lash und Aschengrau (1999) analysierten anhand des Krebsregisters von Massachusetts, USA, das Vorkommen von Brustkrebs und Exposition gegenüber ETS. Sie fanden ein RR von 2,0 (95 %-KI 1,1-3,7) im Vergleich zu Nichtrauchern, wobei dieses Ergebnis wesentlich durch die Fälle bestimmt ist, die bereits vor dem 12. Lebensjahr gegenüber ETS exponiert waren (RR 4,5, 95 %-KI 1,2-16). Eine kanadische Studie bestätigt dieses Ergebnis. Johnson et al. (2000) fanden ein erhöhtes relatives Brustkrebsrisiko von 2,3 (95 %-KI 1,2-4,6) und eine starke Expositions – Wirkungsbeziehung, wenn die Zahl der ETS-exponierten Jahre zugrunde gelegt wurden (bei einer ETS-Exposition über 22 und mehr Jahre stieg das Risiko um das Dreifache). In einer großen prospektiven Studie konnte kein erhöhtes Risiko für Brustkrebsmortalität gefunden werden (RR = 1,0; 95 %-KI 0,8-1,2), lediglich bei Expositionsbeginn im Alter von unter 20 Jahren fand sich ein leicht erhöhtes nicht signifikantes relatives Risiko von 1,2 (95 %-KI 0,8-1,8) (Wartenberg et al., 2000).

Für weitere Tumorformen, wie Blasenkrebs (Burch et al., 1989, Kabat et al., 1986), Hirntumoren (Cordier et al., 1994; Filippini et al., 1994; Gold et al., 1993; Norman et al., 1996), Nierenzellkarzinome (Kreiger et al., 1993), Mammakarzinome, Leukämien, Lymphome und Non-Hodgkin Lymphome gibt es keine eindeutigen Ergebnisse zum Zusammenhang mit ETS-Exposition. Entweder die Studienumfänge waren zu klein oder die Auswirkungen zeigten sich nur in Untergruppen (California-EPA, 1997).

Reproduktionstoxizität / Fertilität

Eine prospektive Studie (Chen et al., 2000) belegt dosisabhängig die Erhöhung des Risikos für Dysmenorrhoe bei ETS-Exposition (ETS niedrig: OR 1,1; 95 %-KI 0,5-2,6, mittel: 2,5; 95 %-KI 0,9-6,7 und hoch: 3,1; 95 %-KI 1,2-8,3, adjustiert für verschiedene Confounder). Weitere bewertungsrelevanten Daten zur Wirkung des ETS auf die Fertilität liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität / Entwicklungstoxizität

Tierexperimentelle Befunde

Collins et al. (1985) exponierten trächtige Ratten während der 5. bis 20. Gestationstage gegenüber Hauptstromrauch und fanden in dem Wurf reduzierte Lungenvolumina und eine reduzierte Zahl an Lungenbläschen.

Vidic et al. (1989) exponierten Ratten über 6 Monate (einschließlich der Paarungszeit und Trächtigkeit) gegenüber Hauptstromrauch und fanden in dem 15 Tage alten Wurf gegenüber den Kontrollen verringert parenchymales Gewebe und extrazelluläre Matrix sowie verringert Kollagen und Elastin.

Wurden Ratten während der Gestation 2 Stunden pro Tag gegenüber Nebenstromrauch exponiert, zeigte sich bei den Feten ein um 9 % signifikant im Vergleich zu den Kontrolltieren verringert Körpergewicht. Der verwendete Rauch wurde nicht quantifiziert oder charakterisiert (California-EPA, 1997).

In einer weiteren Studie wurden Ratten 6 Stunden pro Tag an den Tagen 3 bis 10 der Gestation gegenüber Nebenstromrauch exponiert. Es zeigten sich keine Veränderungen im Körpergewicht der Feten. Die Zahl der Würfe war jedoch signifikant kleiner als in der Kontrollgruppe (California-EPA, 1997).

Nach 6stündiger Exposition an den Gestationstagen 3, 6 bis 10 und 13 bis 17 gegenüber Nebenstromrauch ($1 \text{ mg Gesamtpartikel/m}^3$) wurde bei Ratten eine signifikante Abnahme der Körpergewichte der Feten um 7 % im Vergleich zu den Kontrolltieren beobachtet. Das Körpergewicht und der Futterverbrauch der Muttertiere, die Anzahl der Feten und die Zahl der Implantationen war unverändert (California-EPA, 1997).

Ab dem dritten Tag der Trächtigkeit wurden Sprague-Dawley-Ratten über 4 Stunden pro Tag an 7 Tage pro Woche bis zur Entbindung und die weiblichen Nachkommen 9 Wochen postnatal gegenüber Nebenstromrauch ($1 \text{ mg Partikel/m}^3$, $4,9 \text{ ml Kohlenmonoxid/m}^3$, $344 \text{ } \mu\text{g Nikotin/m}^3$) exponiert. In zwei weiteren Gruppen wurde nur prä-

natal bzw. nur postnatal exponiert. Es wurden keine Effekte bei den Nachkommen beobachtet, die nur pränatal exponiert waren. Postnatale Exposition der Ratten erhöhte die Letalität innerhalb der ersten 18 Lebenstage von 14 auf 43 %. Sowohl in der Gruppe, die prä- und postnatal, als auch in der Gruppe, die nur postnatal exponiert war, wurden ein signifikant reduziertes Körpergewicht, eine Zunahme des Verhältnisses Gehirngewicht zu Körpergewicht, eine signifikante Abnahme des DNA-Gehaltes und eine Zunahme des Protein/DNA-Verhältnisses im Gehirn beobachtet (Gospe et al., 1996).

Epidemiologische Befunde

Windham et al. (1999) haben eine Meta-Analyse von in „peer-review“-Zeitschriften von 1966 bis 1995 veröffentlichte Studien zu den Endpunkten „geringes Geburtsgewicht“ (low birthweight, LBW) und „geringes Fetal-Gewicht“ („small-for-gestational-age“, SGA) nach der von Greenland (1987) beschriebenen Methode durchgeführt. Dafür entnahmen sie den Studien u.a. folgende Variablen: Publikationsdatum, Beschreibung des Untersuchungskollektivs, Zahl der Geburten, Zahl der untersuchten Neugeborenen, Zahl der Fälle mit LBW bzw. SGA, quantitative Effektbestimmung für jeden Fall einschließlich Konfidenzintervall oder Standardabweichung, Methode der Expositionsbestimmung und die Berücksichtigung von Confoundern. Soweit es angezeigt schien, wurde eine adjustierte Schätzung durchgeführt, die im wesentlichen nur die qualitativ sehr guten Studien berücksichtigte. Das Ergebnis ist in der nachfolgenden Tabelle 7 wiedergegeben.

Das Ergebnis über alle Studien ist wesentlich durch die Studie von Underwood et al. (1967) bestimmt. Diese Studie war sehr umfangreich, im Übrigen aber eine der Ältesten und nicht von hoher Qualität, die Daten wurden nicht bezüglich möglicher Confounder adjustiert und beinhalten substantiell die Möglichkeit einer Missklassifizierung der Exposition (der Raucherstatus des Ehepartners wurde von Ärzten auf Entbindungsstationen von Krankenhäusern der US-Marine erhoben). Unter Ausschluss dieser Studie ergibt sich als Gesamtergebnis ein gepooltes Odds Ratio von 1,22 (95 %-KI 1,10-1,35), das in guter Übereinstimmung mit dem Ergebnis nach der von Windham et al. vorgenommenen Adjustierung steht. Das gleiche gilt für das Ergebnis aus den Studien, die nur das LBW bestimmt haben. Ohne die Studie von Underwood et al. ergibt sich ein gepooltes Odds Ratio von 1,38 (95 %-KI 1,13-1,69).

Tabelle 7: Meta-Analyse von „geringem Geburtsgewicht“ (low birthweight, LBW) und „geringem Fetal-Gewicht“ (small-for-gestational-age“, SGA) bei Passivrauchern (aus Windham et al., 1999)

Studie	n ¹⁾	gepooltes Odds Ratio	95% KI
Alle	16	1,07	1,00 - 1,15
Adjustierte Schätzung	8	1,18	1,00 - 1,39
LBW oder SGA ²⁾ allein	11	1,19	1,08 - 1,32
Adjustierte Schätzung	6	1,11	0,92 - 1,34
Nur LBW	8	1,00	0,90 - 1,10
Adjustierte Schätzung	3	1,38	1,01 - 1,87

¹⁾ Zu den einzelnen Studien siehe Windham et al., 1999

²⁾ LBW: < 2500 g; SGA: < 10. Perzentil des für die Schwangerschaftswoche üblichen Gewichts.

Diese Ergebnisse finden in dem (im einzelnen allerdings kritikwürdigen) Review von Misra und Nguyen (1999) eine Bestätigung.

Auch eine neuere finnische Studie bestätigt diese Befunde. Jaakkola et al. (2001) finden auf der Grundlage einer Expositionsbestimmung über die Nikotinkonzentration im mütterlichen Haar ein adjustiertes OR für LBW (< 3000g) von 1,55 (Nikotinkonzentration $\geq 4 \mu\text{g/g}$, $n = 52$) mit allerdings einem weiten 95 % - Konfidenzintervall (0,55 – 4,43). Das adjustierte OR für die mittel exponierte Gruppe (Nikotinkonzentration 0,75 bis < 4,0 $\mu\text{g/g}$, $n = 186$) lag bei 1,28. Im Vergleich zur Referenzgruppe (Nikotinkonzentration < 0,75 $\mu\text{g/g}$, $n = 151$) war das Geburtsgewicht nach einer linearen Regressionsanalyse leicht aber nicht signifikant erniedrigt. Das Risiko für eine Frühgeburt (Geburt vor der 37. Schwangerschaftswoche) war in dieser Studie Dosisabhängig erhöht (adjustiertes OR für die mittel exponierte Gruppe: 1,30, für die hoch exponierte Gruppe: 6,12).

Fazit:

Mutagenität:

Mit den Ergebnissen zur DNA-Adduktbildung durch die Exposition gegenüber Nebenstromrauch in zwei Rattenstämmen und in zwei Mäusestämmen in der Lunge, in Sprague – Dawley – Ratten auch im Herzen und im Kehlkopf, sind zelluläre Wechselwirkungen in Somazellen von Säugern in vivo nachgewiesene, die für eine Mutagenität von Bedeutung sind. Die Relevanz dieser Ergebnisse sind durch Hinweise aus entsprechende Untersuchungen (DNA – Addukte und SCE) beim Menschen belegt. In der Maus zeigten sich zudem im Mikrokerntest mit polychromatischer Erythrozyten positive Ergebnisse, in einer Studie mit der Ratte konnten allerdings keine Chromosomenaberrationen in Lungenmakrophagen gefunden werden. Ein positiver Befund, dass auch die Keimzellen erreicht werden, liegt nicht vor.

Nach den Kriterien der Gefahrstoffverordnung erfolgt eine Einstufung von Passivrauchen als mutagen Kategorie 3 (M: 3).

Kanzerogenität:

Auf der Grundlage der Annahme, dass es wahrscheinlicher ist, dass ein Raucher mit einem Raucher zusammenlebt als mit einem Nichtraucher und es daraufhin ebenfalls wahrscheinlicher wäre, dass ein als Nichtraucher fehlklassifizierter Raucher mit Lungenkrebs mit einem rauchenden Partner zusammenlebt, würde sich eine Überschätzung des Risikos durch ETS ergeben.

- Im Bericht der US-EPA (1993) wurde diesem Gesichtspunkt Rechnung getragen und für alle Studien, bei denen es möglich war, eine individuelle Korrektur für diese Art von Fehlklassifikation vorgenommen. Danach blieben die relativen Risiken für Lungenkrebs durch ETS weiter signifikant erhöht.

Des Weiteren kann argumentiert werden, dass Raucher etwa dreimal so häufig mit Rauchern wie mit Nichtrauchern zusammenleben. Nikotin- und Cotininmessungen belegen, dass 2 % derjenigen, die angeben, Nichtraucher zu sein, in Wirklichkeit Raucher sind.

- Bei Korrektur mit diesen Angaben reduziert sich das relative Risiko in der Metaanalyse von Hackshaw et al. (1997) von 1,24 (1,13-1,36) auf 1,18 (1,07-1,3). Auch eine arbeitsplatzspezifische Untersuchung der Auswirkung einer Fehlklassifizierung von Rauchern als Nichtraucher kommt zu dem Schluss, dass damit allein nicht die beobachtete Zunahme des Lungenkrebsrisikos durch ETS erklärt werden kann (Wu, 1999).

Es ist bekannt, dass ein verminderter Verzehr von Obst und Gemüse das Risiko für Lungenkrebs erhöht. Raucher und Nichtraucher, die mit Rauchern zusammenleben, nehmen weniger Obst und Gemüse zu sich, als Nichtraucher ohne rauchenden Partner (Forastiere et al., 2000).

- Bei Berücksichtigung dieser Ernährungsgewohnheiten verringert sich das relative Risiko auf 1,16 (1,04-1,27).

Bestimmte Fehlklassifikationen in der Kontrollgruppe können zu einer Risikounterschätzung führen. Falls irrtümlich Raucher oder Exraucher als Nichtraucher klassifiziert werden oder diese sich selbst als Nichtraucher bezeichnen, würde das Risiko für Lungenkrebs durch ETS unterschätzt werden. Bei einem Teil der Nichtraucher, die mit Nichtrauchern zusammenleben, ist Cotinin im Urin nachweisbar, d.h. diese Personen sind ETS-exponiert. Ein damit verbundenes Lungenkrebsrisiko in der Kontrollgruppe führt fälschlich zu einer Verkleinerung der berechneten relativen Risiken.

- Wird dieser Einfluss berücksichtigt, erhöht sich das relative Risiko von 1,16 auf 1,26 (1,06-1,47).

Ein weiterer Fehler bei der Schätzung des relativen Lungenkrebsrisikos durch ETS-Exposition kann durch die Vernachlässigung des Anteils an Exrauchern unter den rauchenden Partnern entstehen: In den meisten Studien wurde die Exposition nur nach "jemals" oder "nie" eingeteilt, d.h. die Exposition des Passivrauchers kann bereits längere Zeit zurückliegen, wenn der Partner Exraucher ist. Bei Exrauchern ist das erhöhte relative Lungenkrebsrisiko nach 10-20 Jahren nahezu verschwunden (IARC, 1986). Die Studie von Nyberg et al. (1998) zeigt, dass auch für Passivraucher mit Exrauchern als Partner das Risiko geringer ist als mit aktivem Raucher als Partner.

- Dadurch wird das relative Lungenkrebsrisiko für Passivraucher mit derzeit aktiv rauchendem Partner eher unterschätzt (Nyberg et al., 1998).

Insgesamt sind somit die Verzerrungseinflüsse gering und gleichen sich aus. Es erscheint gleichzeitig als sehr unwahrscheinlich, dass das beobachtete erhöhte relative Risiko für Lungenkrebs durch ETS durch Fehlklassifikation von Rauchern bedingt ist. Danach stellt das nicht adjustierte relative Risiko von 1,24 (1,13-1,36) eine durchaus valide Schätzung des wahren Risikos dar (Hackshaw et al., 1997).

In der Mehrzahl der epidemiologischen Studien wird ein erhöhtes relatives Lungenkrebsrisiko nach ETS-Exposition zu Hause oder am Arbeitsplatz festgestellt. Von besonderer Bedeutung ist dabei, dass überwiegend die relativen Risiken in den Gruppen mit höchster Exposition am größten waren und eine Expositions-Wirkungs-

Beziehung gefunden wurde. Auch in Metaanalysen dieser Studien werden signifikant erhöhte relative Risiken und eine signifikante Expositions-Wirkungs-Beziehung errechnet. Selbst nach Adjustierung für eine Fehlklassifikation von Rauchern als Nichtraucher bleiben die relativen Risiken statistisch signifikant erhöht. Auch für Tumoren der Nasenhöhlen und der Nasennebenhöhlen haben sich erhöhte relative Risiken bei ETS-Exposition ergeben.

Insbesondere bei Berücksichtigung der Expositions-Wirkungs-Beziehung sprechen die vorliegenden Studien für einen kausalen Zusammenhang des Auftretens von Lungenkrebs mit ETS-Exposition.

Auch in Studien am Arbeitsplatz wurde bei Betrachtung der Expositions-Wirkungs-Beziehung eine Zunahme der relativen Risiken für Lungenkrebs durch ETS und statistisch signifikant erhöhte relative Risiken in den Gruppen mit höchster Belastung gefunden. Reynolds (1999) stellt in einer Analyse von Studien mit Arbeitsplatzbezug vergleichbare Risiken durch ETS am Arbeitsplatz wie durch einen rauchenden Ehepartner fest. Nach Brown (1999) ist aufgrund eines Vergleiches der Expositionen am Arbeitsplatz bzw. durch einen rauchenden Ehepartner (Cotinin- und Nikotin-Messungen) und aufgrund der epidemiologisch belegten Expositions-Wirkungs-Beziehungen aus 14 Studien am Arbeitsplatz mit einer Zunahme des Lungenkrebsrisikos gegenüber dem Hintergrund-Risiko um 25 % zu rechnen. Repace et al. (1998) schätzen für den Arbeitsplatz durch Passivrauchen ein mit einer Speichel-Cotinkonzentration von 0,4 ng/ml korrespondierendes Mortalitätsrisiko für Lungenkrebs von 10^{-3} . Nach Kreuzer et al. (2000) besteht am Arbeitsplatz im Vergleich zur ETS-Exposition während der Kindheit, durch den Ehepartner oder in sonstigen Innenräumen (z.B. Restaurants) das höchste Lungenkrebsrisiko und wird nur von dem in Fahrzeuginnenräumen übertroffen.

ETS verursacht erhöhte Lungentumorraten in einem empfindlichen Mäusestamm, und das Nebenstromrauchkondensat ist bei epikutaner Applikation an der Maus kanzerogen.

Die Anwesenheit von kanzerogenen und mutagenen Stoffen im ETS, die nachgewiesene Aufnahme von mutagenen Stoffen aus ETS bei Passivrauchern, die Expositions-Wirkungs-Beziehung zwischen ETS-Exposition und Lungenkrebshäufigkeit sowie die Ergebnisse der bisher vorliegenden tierexperimentellen Kanzerogenitätsstudien erfüllen in ihrer Gesamtheit die Kriterien einer Einstufung von Passivrauchen als krebserzeugend für den Menschen.

Vor dem Hintergrund dieser Datenlage erfolgt nach den Kriterien der Gefahrstoffverordnung eine Einstufung von Passivrauchen als krebserzeugend Kategorie 1 (C: 1).

Reproduktionstoxizität/Fertilität:

Zur Wirkung von ETS auf die Fertilität liegen keine bewertungsrelevanten Daten vor. Passivrauchen kann folglich nicht eingestuft werden (R_F : -).

Reproduktionstoxizität/Entwicklungstoxizität:

Die epidemiologischen Studien zeigen in ihrer Gesamtheit einen schwachen, aber statistisch abgesicherten Zusammenhang zwischen Passivrauchen nichtrauchender Mütter in der Schwangerschaft und vermindertem Geburtsgewicht oder einem erhöhten Anteil der Kinder mit Untergewicht (LBW, < 2500 g). In einigen der von Windham et al. (1999) analysierten Studien zeigte sich der Trend einer Dosis-Wirkungsbeziehung. Die Plausibilität der Annahme einer kausalen Beziehung zwischen Passivrauchen und reduziertem Geburtsgewicht wird zudem durch die stark dosisabhängige Beziehung zwischen Aktivrauchen und fetalem Wachstum unterstützt. Die vergleichbaren Ergebnisse aus Tierversuchen belegen die biologische Plausibilität des Effekts.

Die zu erwartende mittlere Reduzierung des Geburtsgewichts ist nicht so groß, dass sie im Einzelfall klinisch signifikant wäre. Die statistische Verteilung der Geburtsgewichte wird jedoch so nach unten verschoben, dass auf Populationsniveau ein signifikanter Effekt durch ETS und damit, insbesondere vor dem Hintergrund der Zahl der Betroffenen, ein relevantes Populationsrisiko festzustellen ist.

Bei der Bewertung dieses Effekts ist zu bedenken, dass ein stark reduziertes Geburtsgewicht ein Risikofaktor für Säuglingssterblichkeit und Gesundheitsstörungen im späteren Leben ist (Power und Li, 2000; Lemons et al., 2001; Robinson, 2001). Ein zunehmendes Risiko z.B. für Bluthochdruck und kardiovaskuläre Erkrankungen (Dennison et al., 1997; Gluckman et al., 1990, Gluckman und Harding, 1997) sowie eine höhere Prävalenz für Typ 2 Diabetes (Hales et al., 1991; Barker und Clark, 1997) und ein Einfluss auf den zeitlichen Eintritt in die Pubertät (Ibanez et al., 1998; Engelbregt et al., 2000) wird mit einem reduzierten Geburtsgewicht in Verbindung gebracht. Zudem zeigten sich bei ehemals hypotroph geborenen Kleinkindern (Geburtsgewicht < 5. Perzentil nach Kyank et al., 1977) Hinweise auf eine verminderte Enzymaktivität von Disacchidasen (Richter et al. 1991) und auf eine erniedrigte Kohlenhydrat-Resorptionsrate der Dünndarmschleimhaut (inhomogene Ergebnisse, aber zum Teil vergleichbar mit der morphologischen Schleimhautschäden des Typs II, partielle Zottenatrophie, und des Typs III, floride Zöliakie und flache Mukosa, Richter et al., 1995, Typisierung nach Shmerling, 1970). Es fand sich bei ehemals hypotroph geborenen Kleinkindern auch eine reduzierte Gewichtsentwicklung in den ersten Lebensjahren (Richter et al., 1991) und noch im Alter von durchschnittlich 2 Jahren Hinweise auf Leberschäden (Prüfung der Biotransformationsfunktion mit dem [¹⁵N]Methacetin-Test; Richter et al. 1993; Krumbiegel und Richter, 1993).

Das in epidemiologischen Studien (Windham et al., 1999) gefundene durch ETS - Exposition reduzierte Geburtsgewicht wird daher als entwicklungsschädigender Effekt gewertet.

Nach den Kriterien der Gefahrstoffverordnung erfolgt eine Einstufung von Passivrauchen als entwicklungsschädigend Kategorie 1 (R_E: 1) .

Literatur:

- [1] Akiba, S., Kato, H., Blot, W. J. (1986): Passive smoking and lung cancer among Japanese women. *Cancer Res* 46: 4804-4807
- [2] Boffetta, P., Agudo, A., Ahrens, W., Benhamou, E., Benhamou, S., Sarah, C.D., Fortes, C., Gonzalez, C.A., Jöckel, K.-H., Krauss, M., Kreienbrock, L., Kreuzer, M., Mendes, A., Merletti, F., Nyberg, F., Pershagen, G., Pohlmann, H., Riboli, E., Simonato, L., Schmid, G., Whitley, E., Tredaniel, J., Wichmann, H.E., Winck, C., Zambon, P., Saracci, R. (1998): Multicenter case-control study of exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in Europe. *J Nat Cancer Inst* 90: 1440-1450
- [3] Bond, J.A., Chen, B.T., Griffith, W.C., Mauderly, J.L. (1989): Inhaled cigarette smoke induces the formation of DNA adducts in lungs of rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 99: 161-172
- [4] Brook, O.G., Anderson, H.R., Bland, J.M., Peacock, J.L., Stewart, C.M. (1989): Effects on birth weight of smoking, alcohol, caffeine, socioeconomic factors, and psychosocial stress. *Br Med J* 298: 795-801
- [5] Brown, K.G. (1999): Lung cancer and environmental tobacco smoke: occupational Risk to nonsmokers. *Environ Health Perspect* 107, suppl. 6, 885-890
- [6] Brownson, R.C., Alavanja, M.C., Hock, E.T., Loy, T.S. (1992): Passive smoking and lung cancer in nonsmoking women. *Am J Public Health* 82: 1525-1530
- [7] Brownson, R.C., Reif, J.S., Keefe, T.J., Gerguson, S.W., Pritzl, J.A. (1987): Risk factors for adenocarcinoma of the lung. *Am J Epidemiol* 125: 25-34
- [8] Buckley, J.D., Doll, R., Harris, R.W.C., Vessy, M.P., Williams, P.T. (1981): Case-control study of the husbands of women with dysplasia or carcinoma of the cervix uteri. *Lancet* 2: 1010-1014
- [9] Buffler, P.A., Pickle, L.W., Mason, T.J., Contant, C. (1984): The causes of lung cancer in Texas. In: Mizell, M., Corres, P. (Hrsg.) *Lung cancer causes and prevention*, Verlag Chemie International, New York, 83-99
- [10] Burch, J.D., Rohan, T.E., Howe, G.R., Risch, H.A., Hill, G.B., Steele, R., Miller, A.B. (1989): Risk of bladder cancer by source and type of tobacco exposure: a case-control study. *Int J Cancer* 44: 622-628
- [11] Butler, T.L. (1988): The relationship of passive smoking to various health outcomes among seventh-day adventists in California. University of California, Los Angeles, Dissertation
- [12] California-EPA (Environmental Protection Agency) (1997): Health effects of exposure to environmental tobacco smoke. Final report, Office of Environmental Health Hazard Assessment, Sacramento
- [13] Cardenas, V.M., Thun, M.J., Austin, H., Lally, C.A., Clark, W.S., Greenberg, S., Heath, Jr. C.W. (1997): Environmental tobacco smoke and lung cancer mortality in the American Cancer Society's cancer prevention study 11. *Cancer Causes Control* 8: 57-64

- [14] Chan, W.C., Fung, S.C. (1982): Lung cancer in non-smokers in Hong Kong. In: Grundmann, E. (Hrsg.) *Cancer Epidemiology, Cancer Campaign 6*, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 199-202
- [15] Chen, C., Cho, S.-I., Damokosh, A.I., Chen, D., Li, G., Wang, X., Xu, X. (2000): Prospective study of exposure to environmental tobacco smoke and Dysmenorrhea. *Environ Health Perspect* 108, 1019-1022
- [16] Coker, A.L., Rosenberg, A.J., McCann, M.F., Hulka, B.S. (1992): Active and passive cigarette smoke exposure and cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1: 349-356
- [17] Collins, M.H., Moessinger, A.C., Kleinerman, J., Bassi, J., Rosso, P., Collins, A.M., James, L.S., Blanc, W.A. (1985): Fetal lung hypoplasia associated with maternal smoking: a morphometric analysis. *Pediatr. Res.* 19:408-412.
- [18] Cordier, S., Iglesias, M.J., Le Goaster, C., Guyot, M.M., Mandereau, L., Hemon, D. (1994): Incidence and risk factors for childhood brain tumors in the Ile de France. *Int J Cancer* 59: 776-782
- [19] Correa, P., Fontham, E., Pickle, L., Lin, Y., Haenszel, W. (1983): Passive smoking and lung cancer. *Lancet* 2:595-597.
- [20] Dennison, E., Fall, C., Cooper, C., Barker, D. (1997): Prenatal factors influencing long term outcome. *Horm Res* 48 (Suppl 1): 25-29
- [21] Du, Y.X., Cha, Q., Chen, Y.Z., Wu, J.M. (1993): Exposure to environmental tobacco smoke and female lung cancer in Guangzhou, China. *Proceedings of Indoor Air* 1: 511-516
- [22] Engelbregt, M.J., Houdijk, M.E., Popp-Smijders, C., Delemarre-van de Waal, H.A. (2000): The effect of intra-uterine growth retardation and postnatal undernutrition on onset of puberty in male and female rats. *Pediatr Res* 48 (6), 803-807
- [23] Filippini, G., Farionotti, M., Lovicu, G., Maisonneuve, P., Boyle, P. (1994): Mothers' active and passive smoking during pregnancy and risk of brain tumours in children. *Int J Cancer* 57: 769-774
- [24] Fontham, E.T.H., Correa, P., Reynolds, P., Wu-Williams, A., Buffler, P.A., Greenberg, R.S., Chen, V.W., Alterman, T., Boyd, P., Austin, D.F., Liff, J. (1994): Environmental tobacco smoke and lung cancer in nonsmoking women. A multicenter study. *J Am Med Assoc* 271: 1752-1759
- [25] Fontham, E.T.H., Correa, P., Wu-Williams, A.H., Reynolds, P., Greenberg, R.S., Buffler, P.A., Chen, V.W., Boyd, P., Alterman, T., Austin, D.F., Liff, J., Greenberg, S.D. (1991): Lung cancer in nonsmoking women: a multicenter case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1: 35-43
- [26] Forastiere, F., Mallone, S., Lo Presti, E., Baldacci, S., Pistelli, F., Simoni, M., Scalera, A., Pedreschi, M., Pistelli, R., Corbo, G., Rapiti, E., Agabiti, N., Farchi, S., Basso, S., Chiaffi, L., Matteelli, G., Di Pede, F., Carrozzi, L., Viegi, G. (2000): Characteristics of Nonsmoking Women Exposed to Spouses Who Smoke: Epidemiologic Study on Environment and Health in Women from Four Italian Areas. *Environ Health Perspect* 108, No 12: 1171-1177

- [27] Fukuda K, Shibata A (1990) Exposure-response relationships between wood-working, smoking or passive smoking, and squamous cell neoplasms of the maxillary sinus. *Cancer Causes Control* 1: 165-168
- [28] Gairola, C.G., Wu, H., Gupta, R.C., Diana, J.N. (1993): Mainstream and side-stream cigarette smoke-induced DNA adducts in C7B1 and DBA mice. *Environ Health Perspect* 99: 253-255
- [29] Gao, Y.-T., Blot, W.J., Zheng, W., Ershow, A.G., Hsu, C.W., Levin, L.I., Zhang, R., Fraumeni Jr, J.F. (1987): Lung cancer among Chinese women. *Int J Cancer* 40: 604-609
- [30] Garfinkel, L. (1981): Time trends in lung cancer mortality among nonsmokers and a note on passive smoking. *J Nat Cancer Inst* 66: 1061-1066
- [31] Garfinkel, L., Auerbach, O., Joubert, L. (1985): Involuntary smoking and lung cancer: a case-control study. *J Nat Cancer Inst* 75: 463-469
- [32] Geng, G., Liang, Z.H., Zhang, A.Y., Wu, G.L. (1988): On the relationship between smoking and female lung cancer. In: Aoki, M., Hisamichi, S., Tominaga, S. (Hrsg.) *Smoking and health*, Elsevier, Amsterdam, 483-486
- [33] Georgiadis, P., Topinka, J., Stoikido, M., Kaila, S., Gloka, M., Katsouyanni, K., Sram, R., Autrup, H., Kyrtopoulos, S.A. (2001): Biomarkers of genotoxicity of air pollution (the AULIS project): bulky DNA adducts in subjects with moderate to low exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and their relationship to environmental tobacco smoke and other parameters. *Carcinogenesis* 22: 1447-1457
- [34] Gluckman, P.D., Breier, B.H., Oliver, M., Harding, J., Bassett, N. (1990): Fetal growth in late gestation – a constrained pattern of growth. *Acta Paediatr Scand Suppl* 367, 105-110
- [35] Gluckman, P.D., Harding, J.E. (1997): Fetal growth retardation: underlying endocrine mechanisms and postnatal consequences. *Acta Paediatr (Suppl)* 422, 69-72
- [36] Gold, E.B., Leviton, A., Lopez, R., Gilles, F.H., Hedley-Whyte, E.T., Kolonel, L.N., Lyon, J.L., Swanson, G.M., Weiss, N.S., West, D., Aschenbrenner, C., Austin, D.F. (1993): Parental smoking and risk of childhood brain tumors. *Am J Epidemiol* 137: 620-628
- [37] Gospe, S.M., Zhou, S.S., Pinkerton, K.E. (1996): Effects of environmental tobacco smoke exposure in utero and/or postnatally on brain development. *Pediatr Res* 39: 494-498
- [38] Greenland, S. (1987): Quantitative methods in the review of epidemiologic literature. *Epidemiologic Reviews* 9: 1-30
- [39] Hackshaw, A.K., Law, M.R., Wald, N.J. (1997): The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *Br Med J* 315: 980-988
- [40] Hales, C.N., Barker, D.J.P., Clark, P.M.S., Cox, L.J., Fall, C., Winter, P.D. (1991): Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 303, 1019-1022

- [41] Hirayama, T. (1981): Nonsmoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *Br Med J* 282: 183-185
- [42] Hirayama, T. (1984): Cancer mortality in nonsmoking women with smoking husbands based on a large-scale cohort study in Japan. *Prev Med* 13: 680-690
- [43] Hole, D.J., Gills, C.R., Chopra, C., Hawthorne, V.M. (1989): Passive smoking and cardiorespiratory health in a general population in the west of Scotland. *Br Med J* 299: 423-427
- [44] Humble, C.G., Samet, J.M., Pathak, D.R. (1987): Marriage to a smoker and lung cancer risk. *Am J Public Health* 77: 598-602
- [45] IARC (International Agency for Research on Cancer) (1986): IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans: tobacco smoking, Band 38, IARC, Lyon
- [46] Ibanez, L., Potau, N., Francois, I., de Zegher, F. (1998) : Precocious pubarche, hyperinsulinism and ovarian hyperandrogenism in girls : relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 83, 3558-3562
- [47] Inoue, R., Hirayama, T. (1988): Passive smoking and lung cancer in women. In: Aoki, M., Hisamichi, S., Tominaga, S. (Hrsg.) *Smoking and health*, Elsevier, Amsterdam, 283-285
- [48] Jaakkola, J.J.K., Jaakkola, N., Zahlsen, K. (2001): Fetal Growth and Length of Gestation in Relation to Prenatal Exposure to Environmental Tobacco Smoke Assessed by Hair Nicotine Concentration. *Environ Health Perspect* 109, 557-561
- [49] Janerich, D.T., Thompson, W.D., Vareia, L.R., Greenwald, P., Chorost, S., Tucci, C., Zaman, M.B., Melamed, M., Kiely, M., McKneally, M.F. (1990): Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household. *N Engl J Med* 323: 632-636
- [50] Jarvis, M., Tunstall-Pedoe, H., Feyerabend, C., Vesey, C., Salloojee, Y. (1984): Biochemical markers of smoke absorption and self-reported exposure to passive smoking. *J Epidemiol Commun Health* 38: 335-339
- [51] Jinot, J.J., Bayard, S. (1994): Respiratory health effects of passive smoking: EPA's weight-of-evidence analysis. *J Clin Epidemiol* 47: 339-349
- [52] Jöckel, K.-H. (1991): Passivtauchen-Bewertung der epidemiologischen Befunde. *VDI-Berichte* 888, VDI-Verlag, 517-535
- [53] Jöckel, K.-H., Krauss, M., Pohlabein, Ahrens, W., Kreuzer, M., Kreienbrock, L., Möhner, M., Wichmann, H.E. (1998): Lungenkrebsrisiko durch berufliche Exposition - Passivrauchen. In: Jöckel, K.-H., Brüske-Hohlfeld, I., Wichmann, H.E. (Hrsg.) *Fortschritte in der Epidemiologie, Lungenkrebsrisiko durch berufliche Exposition*, ecomed, Landsberg, 227-236
- [54] Johnson, K.C., Hu, J., Mao, Y. & The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group (2000): Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada, 1994 - 97. *Cancer Causes and Control* 11: 211-221

- [55] Jordanov, J.S. (1990): Cotinine concentrations in amniotic fluid and urine of smoking, passive smoking and non-smoking pregnant women at term and in the urine of their neonates on 1st day of life. *Eur J Pediatr* 149: 734-737
- [56] Kabat, G.C., Dieck, G.S., Wynder, E.L. (1986): Bladder cancer in nonsmokers. *Cancer* 57: 362-367
- [57] Kabat, G.C., Stellman, S.D., Wynder, E.L. (1995): Relation between exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in lifetime nonsmokers. *Am J Epidemiol* 142: 141-148
- [58] Kabat, G.C., Wynder, E.L. (1984): Lung cancer in nonsmokers. *Cancer* 53: 1214-1221
- [59] Kalandidi, A., Katsouyanni, K., Voropoulou, N., Bastas, G., Saracci, R., Trichopoulos, D. (1990): Passive smoking and diet in the etiology of lung cancer among non-smokers. *Cancer Causes Control* 1: 15-21
- [60] Koo, L.C., Ho, J.H., Saw, D., Ho, C.Y. (1987): Measurements of passive smoking and estimates of lung cancer risk among non-smoking Chinese females. *Int J Cancer* 39: 162-169
- [61] Kreiger, N., Marrett, L.D., Dodds, L., Hilditch, S., Darlington, G.A. (1993): Risk factors for renal cell carcinoma: results of a population-based case-control study. *Cancer Causes Control* 4: 101-110
- [62] Kreuzer, M., Krauss, M., Kreienbrock, L., Jöckel, K.-H., Wichmann, H.-E. (2000): Environmental tobacco smoke and lung cancer: A case-control study in Germany. *Am J Epidemiol* 151: 241-250
- [63] Krumbiegel, P., Richter, T. (1993): [¹⁵N]Methacetin test to control liver function of infants with formerly very low birth weight. *Isotopenpraxis Environ. Health Stud.* 29: 335-339
- [64] Kyank, H., Sommer, K.H., Frenzel, J., Schwarz, P. (1980): DDR-Standardwerte für Geburtsgewichte und Geburtslängen von Neugeborenen. In: Kyank, H. (Hrsg.), *Geburtshilfe*, 3. Auflage, VEB Georg Thieme, Leipzig: 493-494
- [65] Lam, T.H., Kung, I.T., Wong, C.M., Lam, W.K., Kleevens, J.W., Saw, D., Hsu, C., Seneviratne, S., Lam, S.Y. Lo, K.K. (1987): Smoking, passive smoking and histological types in lung cancer in Hong Kong Chinese women. *Br J Cancer* 56: 673-678
- [66] Lam, W.K. (1985). A clinical and epidemiological study of carcinoma of the lung in Hong Kong. University of Hong Kong, Dissertation
- [67] Lash, T.L., Aschgrau, A. (1999): Active and Passive Cigarette Smoking and the Occurrence of Breast Cancer. *Am J Epidemiol* 149: 5-12
- [68] Lee, P.N., Chamberlain, J., Alderson, M.R. (1986): Relationship of passive smoking to risk of lung cancer and other smoking-associated diseases. *Br J Cancer* 54: 97-105

- [69] Lee, C.K.L., Brown, B.G., Reed, E.A., Rahn, C.A., Coggins, C.R.E., Doolittle, D.J., Hayes, A.W. (1992): Fourteen-day inhalation study in rats, using aged and diluted sidestream smoke from a reference cigarette. *Fundam Appl Toxicol* 19: 141-146
- [70] Lee, C.K.L., Brown, B.G., Reed, E.A., Coggins, C.R.E., Doolittle, D.J., Hayes, A.W. (1993): Ninety-day inhalation study in rats, using aged and diluted sidestream smoke from a reference cigarette: DNA adducts and alveolar macrophage cytogenetics. *Fundam Appl Toxicol* 20: 393-401
- [71] Lemons, J.A., Bauer, C.R., Oh, W., Korones, S.B., Papile, L.-A., Stoll, B.J., Verter, J., Temprosa, M., Wright, L.L., Ehrenkranz, A., Fanaroff, A.A., Stark, A., Carlo, W., Tyson, J.E., Donovan, E.F., Shankaran, S., Stevenson, D.K. (2001): Very Low Birth Weight Outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 Through December 1996. *Pediatrics* 107, e1 (www.pediatrics.org)
- [72] Liu, Q., Sasco, A.J., Riboli, E., Hu, M.X. (1993): Indoor air pollution and lung cancer in Ghuangzhou, People's Republic of China. *Am J Epidemiol* 137: 145-154
- [73] Liu, Z., He, X., Chapman, R.S. (1991): Smoking and other risk factors for lung cancer in Xuanwei, China. *Int J Epidemiol* 20: 26- 31
- [74] MAK, (1998): Passivrauchen am Arbeitsplatz. Senatskommission zur Prüfung Gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Greim, H. (Hrsg.). Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. VCH-Verlag, Weinheim, 27. Lieferung, 1-36
- [75] Misra D.P., Nguyen, R.H.N. (1999): Environmental tobacco smoke and low birth weight: a hazard in the workplace? *Environ Health Perspect* 107, suppl. 6: 897-904
- [76] Mohtashamipur, E., Norporth, K., Heger, M. (1984): Urinary excretion of frameshift mutagens in rats caused by passive smoking. *J Cancer Res Clin Oncol* 108: 296-301
- [77] Mohtashamipur, E., Norporth, K., Straeter H. (1987): Clastogenic effect of passive smoking on bone marrow polychromatic erythrocytes of NMRI mice. *Toxicol Lett* 35: 153-156
- [78] Mohtashamipur, E., Mohtashamipur, A., German, P.-G., Ernst, H., Norporth, K., Mohr, U. (1990): Comparative carcinogenicity of cigarette mainstream and sidestream smoke condensates on the mouse skin. *J Cancer Res Clin Oncol* 116: 604-608
- [79] NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) (1991): Environmental tobacco smoke in the workplace. Publication No 91-108, NIOSH, Cincinnati
- [80] Norman MA, Holly EA, Ahn DK, Preston-Martin S, Müller BA, Bracci PM (1996) Prenatal exposure to tobacco smoke and childhood brain tumors: results from the United States West Coast childhood brain tumor study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 5: 127-133

- [81] Nyberg, F., Agrenius, V., Svartengren, K., Svensson, C., Pershagen, G. (1998): Environmental tobacco smoke and lung cancer in nonsmokers - does time since exposure play a role? *Epidemiology* 9: 301-308
- [82] O'Connor, G.T., Weiss, S.T., Tager, I.B., Munoz, A., Speizer, F.E. (1987): The effect of passive smoking on pulmonary function and non-specific bronchial responsiveness in a population-based sample of children and young adults. *Am Rev Respir Dis* 135: 800-804
- [83] Pershagen, G., Hrubec, Z., Svensson, C. (1987): Passive smoking and lung cancer in Swedish women. *Am J Epidemiol* 1258: 17-24
- [84] Power, C., Li, L. (2000): Cohort study of birthweight, mortality, and disability. *British Medical Journal* 320: 840-841
- [85] Repace, J.L., Jinot, J., Bayard, S., Emmons, K., Hammond, S.K. (1998): Air nicotine and saliva cotinine as indicators of workplace passive smoking exposure and risk. *Risk analysis* 18: 71 - 83
- [86] Reynolds, P. (1999): Epidemiologic evidence for workplace ETS as a risk factor for lung cancer among nonsmokers: specific risk estimates. *Environ Health Perspect* 107, suppl. 6, 865-872
- [87] Richter, T., Niemann, E., Beyreiß, K. (1991): Vergleichende Untersuchungen über die Aktivitäten von Disaccharidase in der Dünndarmschleimhaut von dystrophen, ehemals hypotroph geborenen Kleinkindern und von Patienten mit flacher Mucosa unterschiedlicher Genese, *Kinderärztl. Praxis* 59: 273-277
- [88] Richter, T., Krumbiegel, P., Beyreiß, K. (1993): ¹⁵N-Leberfunktionstest bei untergewichtigen Kleinkindern, die hypotroph geboren wurden. *Kinderärztl. Praxis* 61: 365-369
- [89] Richter, T., Beyreiß, K., Willgerodt, H. (1995): Dünndarmfunktion bei untergewichtigen, ehemals hypotroph geborenen Kleinkindern, *Pädiatr. Grenzgeb.* 34: 39-46
- [90] Robinson, R. (2001): The fetal origin of adult disease. *British Medical Journal* 322: 375-376
- [91] Rolle-Kampczyk, U., Rehwagen, M., Diez, U., Borte, M., Herbarth, O. (2000): Cotinin als Biomarker für die Passivrauchbelastung von Kleinkindern, *Umwelt-med Forsch Prax* 5: 213-217
- [92] Sandler, D.P., Everson, R.B., Wilcox, A.J. (1985a): Passive smoking in adulthood and cancer risk. *Am J Epidemiol* 121: 37-48
- [93] Sandler, D.P., Everson, R.B., Wilcox, A.J., Browder, J.P. (1985b): Cancer risk in adulthood from early life exposure to parents smoking. *Am J Public Health* 75: 487-492
- [94] Shimizu, H., Morishita, M., Mizuno, K., Masuda, T., Ogura, Y., Santo, M., Nishimura, M., Kunishima, K., Karasawa, K., Nishiwaki, K., Yamamoto, M., Hisamichi, S., Tominaga, S. (1988): A case-control study of lung cancer in non-smoking women. *Tohoku J Exp Med* 154: 389-397

- [95] Shmerling, D.H. (1970): Peroral intestinal mucosal biopsies in infants and children. *Helv. Paediatr. Acta, Suppl.* XXII: 3-43
- [96] Slattery, M.L., Robinson, L.M., Schuman, K.L., French, T.K., Abbott, T.M., Overall, Jr. J.C., Gardner, J.W. (1989): Cigarette smoking and exposure to passive smoke are risk factors for cervical cancer. *J Am Med Assoc* 261: 1593-1598
- [97] Sobue, T. (1990): Association of indoor air pollution and lifestyle with lung cancer in Osaka, Japan. *Int J Epidemiol* 19: 62-66
- [98] Stockwell, H.G., Goldman, A.L., Lyman, G.H., Noss, C.I., Arnstrong, A.W., Pinkham, P.A., Candelora, C., MR Brusa (1992): Environmental tobacco smoke and lung cancer risk in nonsmoking women. *J Nat Cancer Inst* 84: 1417-1422
- [99] Sun, X.-W., Dai, X.-D., Lin, C.-Y., Shi, Y.-B., Ma, Y.-Y., Li, W. (1996): Passive smoking and lung cancer among nonsmoking women in Harbin, China. *International symposium on lifestyle factors and human lung cancer, China 1994. Lung Cancer* 14: 237
- [100] Tang, D., Warburton, D., Tannenbaum, S.R., Skipper, P., Santella, R.M., Cereijido, S.G., Srawford, F.G., Perera, F.P. (1999): Molecular and genetic damage from environmental tobacco smoke in young Children. *Cancer Epidemiology, Biomarker and Prevention* 8: 427-431
- [101] Trichopoulos, D., Kalandidi, A., Sparros, L. (1983): Lung cancer and passive smoking: conclusion of Greek study. *Lancet* 2: 677-678
- [102] Underwood, P.B., Kesler, K.F., O' Lane, J.M., Callagan, D.A. (1967): Parental smoking empirically related to pregnancy outcome. *Obstetrics and Gynecology* 29: 1-8 (zitiert in Windham et al., 1999)
- [103] US-EPA (United States Environmental Protection Agency) (1993): Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders, Monograph 4, NIH Publication No 93-3605, National Institutes of Health, Bethesda; MD, USA
- [104] Vidic, B., Ujevic, N., Shabahang, M.M., Van de Zande, F. (1989): Differentiation of interstitial cells and stromal proteins in the secondary septum of early postnatal rat: effect of maternal chronic exposure to whole cigarette smoke. *Anat. Rec.* 165: 165-173.
- [105] Wang, T.-J., Zhou, B.-S., Shi, J.-P. (1996): Lung cancer in nonsmoking Chinese women: a case-control study. *International symposium on lifestyle factors and human lung cancer, China 1994. Lung cancer* 14: 93-98
- [106] Wartenberg, D., Calle, E.E., Thun, M.J., Heath, C.W., Lally, C., Woodruff, T. (2000): Passiv Smoking Exposure and Breast Cancer Mortality. *Journal of National Cancer Institut, Vol. 92, No. 20: 1666-1673*
- [107] Wichmann, H.E., Jöckel, K.H., Becher, H. (1999): Gesundheitliche Risiken durch Passivrauchen – Bewertung der epidemiologischen Daten. *Umweltmed Forsch Prax* 4: 28-42
- [108] Windham, G.C., Eaton, A., Hopkins, B. (1999): Evidence for an association between environmental tobacco smoke exposure and birthweight: a meta-analysis

and new data. *Paediatr Perinat Epidemiol* 13: 35-57

- [109] Witschi, H., Espiritu, I., Peake, J.L., Wu, K., Maronpot, R.R., Pinkerton, K.E. (1997): The carcinogenicity of environmental tobacco smoke. *Carcinogenesis* 18: 575-586
- [110] Wu, A.H. (1999): Exposure misclassification bias in studies of environmental tobacco smoke and lung cancer. *Environ Health Perspect* 107, suppl. 6, 873-877
- [111] Wu, A.H., Henderson, B.E., Pike, M.C., Yu, M.C. (1985): Smoking and other risk factors for lung cancer in women. *J Nat Cancer Inst* 74: 747-751
- [112] Wu-Williams, A.H., Dai, X.D., Blot, W., Xu, Z.Y., Sun, X.W., Xiao, H.P., Stone, B.J., Yu, S.F., Feng, Y.P., Ershow, A.G., Sun, J., Fraumeni, Jr. J.F., Henderson, B.E. (1990). Lung cancer among women in north-east China. *Br J Cancer* 62: 982-987
- [113] Zaridze, D., Maximovitch, D., Zemlyanaya, G., Aitakov, Z.N., Boffetta, P. (1998): Exposure to environmental tobacco smoke and risk of lung cancer in non-smoking women from Moscow, Russia. *Int J Cancer* 73: 335-338
- [114] Zaridze, D.G., Zemlianaia, G.M., Aitakov, Z.N. (1995): Contribution of out-and indoor airpollution to the etiology of lung cancer (russ). *Vestn Ross Akad Med Nauk* 4: 6-10
- [115] Zheng, W., McLaughlin, Chow, W.H., Chien, H.T.C., Blot, W.J. (1993): Risk factors for cancers of nasal cavity and paranasal sinuses among white men in the United States. *Am J Epidemiol* 138: 965-972.

Stand: November 2001