

Aus dem  
Comprehensive Pneumology Center des Helmholtz Zentrum München  
Institut für Experimentelle Pneumologie der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktorin (komm., admin.): Dr. rer. nat. Antje Brand  
ehem. Leiter: Prof. Dr. med. Oliver Eickelberg

**Untersuchung des Effekts von Zigarettenrauch auf den  
Gewichtsverlauf in der frühen Schwangerschaft  
im Mausmodell**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Maria Theresa Fauth

aus

München

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Susanne Krauss-Etschmann

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Nina Rogenhofer

Prof. Dr. med. Markus Ege

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Dr. rer. nat. Stefan Dehmel

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 08.03.2018

In Liebe und Dankbarkeit  
meinen Eltern und Großeltern gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>IV</b>
<b>2</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>1</b>
<b>3</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>4</b>
<b>4</b>	<b>HINTERGRUND UND FRAGESTELLUNG DER DISSERTATION</b>	<b>21</b>
<b>5</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>23</b>
<b>6</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>33</b>
<b>7</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>107</b>
<b>8</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNG</b>	<b>120</b>
<b>9</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>V</b>
<b>10</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>VII</b>
<b>11</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>XII</b>
<b>12</b>	<b>LEBENS LAUF</b>	<b>XX</b>
<b>13</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>XXII</b>
<b>14</b>	<b>ANHANG</b>	<b>XXIII</b>

<b>1</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>IV</b>
<b>2</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>1</b>
<b>3</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>4</b>
3.1	Tabakrauch	5
3.2	Einfluss des Nikotins auf das Körpergewicht	8
3.3	Maternale Gewichtsentwicklung während der Schwangerschaft	11
3.4	Prä-, peri- und postnatale gesundheitliche Folgen	13
3.5	Exkurs: Indikatoren der murinen Trächtigkeit	19
<b>4</b>	<b>HINTERGRUND UND FRAGESTELLUNG DER DISSERTATION</b>	<b>21</b>
<b>5</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>23</b>
5.1	Versuchsaufbau	23
5.2	Statistische Auswertung – angewandte Methoden	25
<b>6</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>33</b>
6.1	Beschreibung der Stichprobe	33
6.2	Effekt der Rauchexposition auf die Gewichtsentwicklung	39
6.3	Einfluss des Ausgangsgewichtes auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Trächtigkeit	63
6.4	Inwiefern spielen Verpaarungsgruppeneffekte eine Rolle – Trächtigkeitsraten und Ausgangsgewicht	68
6.5	Der Trächtigkeitsstatus lässt sich anhand der Gewichtszunahme in den ersten Tagen der Trächtigkeit prognostizieren	86
<b>7</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>107</b>
7.1	Effekt der Rauchexposition auf die Gewichtsentwicklung	107

7.2	Effekt der Rauchexposition auf die Gewichtsentwicklung während der Trächtigkeit	110
7.3	Ausgangsgewicht und Verpaarungseffekte	113
7.4	Prognose des Trächtigkeitstatus	117
<b>8</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNG</b>	<b>120</b>
<b>9</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>V</b>
<b>10</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>VII</b>
<b>11</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>XII</b>
<b>12</b>	<b>LEBENS LAUF</b>	<b>XX</b>
<b>13</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>XXII</b>
<b>14</b>	<b>ANHANG</b>	<b>XXIII</b>
14.1	Allgemeine deskriptive Statistik	XXIII
14.2	Effekt der Rauchexposition auf die Gewichtsentwicklung	XXVII
14.3	Inwiefern spielen Verpaarungseffekte eine Rolle – Trächtigkeitstendenzen und Ausgangsgewichtes?	XXX
14.4	Prognose des Trächtigkeitstatus	XXXI

## 1 Abkürzungsverzeichnis

<u>Abkürzung</u>	<u>Erklärung</u>
AIR	Raumluft
CO	Kohlenmonoxid
CS	cigarette smoke / Tabakrauch
CS3	cigarette smoke / Tabakrauchexposition während des 3. Trimesters
CSE	cigarette smoke exposure / Tabakrauchexposition
E	embryonic day
FEF	forcierte expiratorische Flussgeschwindigkeit
Hb	Hämoglobin
LBW	low birth weight
LGA	large for gestational age
OR	Odds Ratio
PEF	peak expiratory flow
SGA	small for gestational age
SQL	Structured Query Language

## 2 Zusammenfassung

Tabakkonsum während der Schwangerschaft schadet Mutter und Kind. Rauchen gilt als Risikofaktor diverser Schwangerschaftskomplikationen. Intrauterine Tabakrauchexposition ist mit fetaler Wachstumsrestriktion, einem daraus resultierenden niedrigen Geburtsgewicht, dem plötzlichen Kindstod, Asthma und Bronchitis im Kindesalter, neurokognitiven Defiziten und Lernbehinderungen assoziiert. Intrauterine Tabakrauchexposition hat einen nachhaltigen Effekt bis hinein ins junge Erwachsenenalter. Auch eine optimale Gewichtszunahme während der Schwangerschaft ist ein bedeutender Faktor sowohl im Hinblick auf die kindliche wie auch die mütterliche Gesundheit. Tabakkonsum während der Schwangerschaft, ein nicht-normwertiger prägravid BMI und inadäquate Gewichtszunahme sind assoziiert, interagieren und potenzieren sich hinsichtlich schwangerschafts-assoziiertes Komplikationen und gesundheitlicher Folgen für das Ungeborene. Angesichts der immer noch hohen Prävalenz des Tabakkonsums unter Schwangeren und der gravierenden, teils generationenüberdauernden, gesundheitlichen Folgen für Mutter und Kind, der dahingehend nach wie vor limitierten Therapieoptionen, ist Forschung auf diesem Gebiet von enormer Wichtigkeit.

Ziel dieser Arbeit war es, die Auswirkungen der Rauchexposition auf die Gewichtsentwicklung während der Trächtigkeit im Mausmodell zu untersuchen. Anfangs sollte geklärt werden, inwiefern die Gewichtszunahme während der Tragezeit die Situation in der Schwangerschaft widerspiegelt. Bis dato gibt es keinen zuverlässigen Prognosetest zum frühestmöglichen Nachweis der murinen Gravidität. Deshalb liegt das Hauptaugenmerk dieser Arbeit auf der Fragestellung, ob und zu welchem Zeitpunkt sich anhand der Gewichtsentwicklung eine Trächtigkeit feststellen lässt. Ein solcher „Trächtigkeitstest“ soll als Basis einer effizienten und gezielten Forschungsplanung und –durchführung dienen. Zudem wäre eine möglichst frühzeitige Ausgliederung nicht-trächtiger Tiere aus Versuchen im Sinne des Tierschutzes. Eine Effizienzsteigerung bedenkend, wurden ferner Einflussfaktoren auf die Wahrscheinlichkeit des Eintretens einer Trächtigkeit untersucht.

Im Rahmen dieser Studie wurden Daten von 580 weiblichen Balb/c-Mäusen ausgewertet; die Versuche wurden zwischen März 2013 und Januar 2014 durchgeführt. Nach Zulieferung und einer einwöchigen Akklimatisierungsphase wurden je ein Männchen und ein Weibchen in Verpaarung gesetzt; 67 Weibchen wurden trächtig. Ab Tag E2.5 wurden 291 Tiere täglich Tabakrauch exponiert; eine nicht-exponierte Kontrollgruppe umfasste 289 Tiere. Das Gewicht der Weibchen wurde während des Versuchszeitraumes täglich erfasst.

Mit Hilfe deskriptiver Statistik erfolgte die erste Beschreibung der Stichprobe. Mittelwert- bzw. Lageunterschiede wurden für zwei unabhängige Stichproben mit Hilfe des t-Tests bzw. des Mann-Whitney-U-Tests erfasst; für Vergleiche von mehr als zwei unverbundenen Stichproben, wurde die einfaktorielle ANOVA bzw. der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Mittels Chi<sup>2</sup>-Test und „Fishers exaktem Test“ wurden qualitative Variablen auf Unabhängigkeit getestet. Der Effekt der Rauchexposition auf die Gewichtsentwicklung, wurde durch Berechnung linearer Regressionsmodelle quantifiziert. Zur Prognose des Trächtigkeitsstaus wurden logistische Regressionsmodelle gerechnet. Das Signifikanzniveau wurde auf 5 Prozent festgesetzt.

Bereits einen Tag nach Beginn der Rauchexposition wogen nicht-trächtige CS-Mäuse signifikant weniger als Tiere der Kontrollgruppe; dieser Effekt war bis einschließlich des Versuchsendes zu beobachten. Die Kontrollgruppe nahm an Gewicht zu.

Ab dem zweiten Tag nach Expositionsbeginn wogen trächtige CS-Mäuse signifikant weniger als trächtige Kontrolltiere; trächtige CS-Mäuse nahmen kontinuierlich je Trimester annähernd ein Gramm weniger an Gewicht zu als die Kontrollgruppe.

Trächtige Tiere wogen zum Verpaarungszeitpunkt signifikant mehr als nicht-trächtige Tiere. Die Güte der logistischen Regressionsmodelle, welche die Wahrscheinlichkeit des Eintretens einer Trächtigkeit auf Basis des Ausgangsgewichtes vorhersagen sollten, erwies sich als unzureichend.

Insgesamt wurden 11,6% der 580 Tiere trächtig. Es konnten, in Abhängigkeit von der Verpaarungsgruppe, Trächtigkeitsraten zwischen 0 und 25 Prozent beobachtet werden. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zugehörigkeit zu einer bestimmten Verpaarungsgruppe und dem Trächtigkeitsstatus konnte nachgewiesen werden. Die mittleren Gewichte zum Verpaarungszeitpunkt (E0) unterschieden sich signifikant zwischen den Verpaarungsgruppen.

Die Prognose des Trächtigkeitsstatus ist ab Tag E8.5 möglich; signifikante Regressionskoeffizienten können zur Berechnung der Trächtigkeitswahrscheinlichkeit verwendet werden. Die Gewichtsveränderung hat zu allen Zeitpunkten (außer E2.5) einen signifikanten Effekt auf die Chance einer Trächtigkeit. Ab dem Zeitpunkt E6.5 hat die Tabakrauchexposition einen signifikanten Einfluss auf die Chance einer Trächtigkeit. Dabei ist die Güte der Modelle mit Einbeziehung des Expositionseffekts besser, verglichen mit derjenigen der Modelle ohne Berücksichtigung der Exposition.

Die Effekte der Tabakrauchexposition auf die humane Gewichtsentwicklung konnte sowohl für die nicht-gravide Konstitution als auch für die Schwangerschaft im Balb/c-Mausmodell modelliert werden. Ergebnisse dieser Arbeit werden durch andere Studien an Tiermodellen bestätigt; soweit der Verfasserin bekannt, sind in der Literatur bisher keine Studien zur Gewichtsentwicklung im Mausmodell (im Allgemeinen und während der Trächtigkeit) mit derart hohen Fallzahlen beschrieben.

Unregelmäßigkeiten des murinen Reproduktionszyklus sind als Ursache unterschiedlich hoher Trächtigkeitsraten zu diskutieren. Zyklischen Gewichtsschwankungen stehen als Grund unterschiedlich hoher Ausgangsgewichte zur Debatte. Sowohl Unregelmäßigkeiten des murinen Reproduktionszyklus als auch zyklusabhängige Gewichtsveränderungen könnten auf saisonale Einflüsse zurückgeführt werden.

Die Entwicklung eines Modells, mit dem Ziel den Trächtigkeitsstatus - basierend auf der Gewichtsveränderung und unter Berücksichtigung der Tabakrauchexposition - zu prognostizieren, ist gelungen. Eine sichere Vorhersage anhand dieser Modelle ist ab Tag E8.5 möglich.

### 3 Einleitung

„Rauchen kann Ihr ungeborenes Kind töten.“, „Wenn Sie rauchen, schaden Sie Ihren Kindern, Ihrer Familie, Ihren Freunden.“, „Kinder von Rauchern werden oft selbst zu Rauchern.“, „Rauchen mindert Ihre Fruchtbarkeit.“; seit dem 20.11.2002 sind Tabakkonzerne, laut Tabakprodukt-Verordnung (TabProdV), verpflichtet, mit Warnhinweisen auf Verpackungen von Tabakerzeugnissen, vor den Konsequenzen des Konsums zu warnen (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz).

Aktuellen Daten (2011) zur Folge, konsumieren 30 Prozent der volljährigen deutschen Bevölkerung regelmäßig Tabakprodukte; 34 Prozent der Männer und 26 Prozent der Frauen rauchen (Lampert 2011).

In Deutschland rauchen zwischen 17 Prozent (KiGGs=Kinder- und Jugendgesundheitsurvey, 2003-2006) und 22,2 Prozent (2001-2002) der Frauen während der Schwangerschaft (Dudenhausen 2009, 9-15). Im Jahr 2005 rauchten 13,8 Prozent der US-Bürgerinnen während der Schwangerschaft; dabei differiert die Prävalenz innerhalb der USA: In New York betrug diese 5,2 Prozent, in West Virginia 35,7 Prozent (PRAMS=Pregnancy Risk Assessment Monitoring System) (Tong, et al. 2009). 2002 rauchten in Kanada 12 Prozent der schwangeren Frauen; in Australien lag die Prävalenz im Jahr 2004 bei 20 Prozent, in Dänemark bei 16 Prozent (2005). 2001 rauchten 10 Prozent der japanischen Schwangeren (Murin, Rafii und Bilello 2011).

Dabei hängen soziodemographische Charakteristika signifikant mit dem Rauchverhalten in der Schwangerschaft zusammen (Dudenhausen 2009, Murin, Rafii und Bilello 2011, Xu, et al. 2013).

Das Rauchverhalten während der Schwangerschaft ist altersabhängig; mehrere Studien belegen, dass jüngere Schwangere häufiger Tabakprodukte konsumieren (Tong, et al. 2009, Dudenhausen 2009, Murin, Rafii und Bilello 2011, Xu, et al. 2013). In Australien (2007-2010) rauchen mehr als ein Viertel der schwangeren 16- bis 24-Jährigen (Xu, et al. 2013). 2005 rauchten in den USA 20,7 Prozent der 20- bis 24-jährigen Schwangeren, hingegen nur 9,2 Prozent der über 35-Jährigen (PRAMS) (Tong, et al. 2009).

Das Rauchverhalten während der Schwangerschaft ist mit dem Familienstand der Schwangeren assoziiert (Dudenhausen 2009, Murin, Rafii und Bilello 2011, Xu, et al. 2013); Unverheiratete und alleinstehende deutsche und US-amerikanische Frauen rauchen häufiger

während der Schwangerschaft (Dudenhausen 2009, Murin, Rafii und Bilello 2011). Allerdings hängt das Rauchverhalten der Schwangeren auch stark von demjenigen des Partners ab; australische, deutsche und US-amerikanische Daten zeigen, dass die Beziehung zu einem rauchenden Partner das Risiko des Tabakkonsums erhöht (Dudenhausen 2009, 9-15, Murin, Rafii und Bilello 2011, Xu, et al. 2013).

Das Rauchverhalten während der Schwangerschaft ist vom Bildungsstand abhängig; Frauen mit niedrigem Bildungsabschluss rauchen häufiger während der Gravidität (Dudenhausen 2009, Murin, Rafii und Bilello 2011, Xu, et al. 2013). 2005 rauchten in den USA 1,8 Prozent der schwangeren Collegeabsolventinnen und 20,2 Prozent der Schwangeren ohne Highschool-Abschluss (Murin, Rafii und Bilello 2011). Internationale Daten belegen den positiven Effekt einer Berufstätigkeit auf das Rauchverhalten während der Schwangerschaft: Berufstätige Frauen rauchen seltener als Erwerbslose; die Höhe des Einkommens ist invers mit dem Tabakkonsum Schwangerer assoziiert (Dudenhausen 2009, 9-15, Murin, Rafii und Bilello 2011, Xu, et al. 2013).

Laut Robert-Koch-Institut (KiGGs, 2003-2006) rauchen 42 Prozent der 17-jährigen Mädchen (Dudenhausen 2009, 10).

Angesichts der hohen Prävalenz des Tabakkonsums unter Mädchen, Frauen und Schwangeren und den gravierenden, auch generationenüberdauernden, gesundheitlichen Folgen für Mutter, Kind und Fetus, ist Forschung auf diesem Gebiet von höchster Aktualität.

### **3.1 Tabakrauch**

Tabakrauch setzt sich aus mehreren tausend Inhaltsstoffen zusammen. Darunter befinden sich reizend, toxisch und karzinogen wirkende Substanzen (Lüllmann, Mohr und Hein 2010, 582-586, Murin, Rafii und Bilello 2011).

Aus chemisch-physikalischer Sicht ist Tabakrauch ein Aerosol, welches zu zehn Prozent aus einer Teilchen- und zu 90 Prozent aus einer Gasphase besteht. Als Hauptstromrauch (=Aktivrauch) wird dabei der vom Raucher in- und exhalierte Tabakrauch bezeichnet. 20 Prozent des Gesamtrauches besteht aus Hauptstromrauch; der übrige Anteil wird als Nebenstromrauch (=Passivrauch) bezeichnet. Nebenstromrauch ist definiert, als derjenige Rauch, welcher während des Abbrennens der Zigarette entsteht. Auf Grund unterschiedlicher Verbrennungstemperaturen, differieren Haupt- und Nebenstromrauch hinsichtlich der enthaltenen Schadstoffkonzentration (Dudenhausen 2009, 16).

Tabelle 1: ausgewählte Inhaltsstoffe des Tabakrauchs (K = karzinogen, R = reizend, T = toxisch; modifiziert nach Dudenhausen, 2009, S. 28)

<u>Substanz</u>	<u>Toxische Eigenschaften</u>	<u>Vorkommen</u>
Aceton	T	Lösungsmittel
Ammoniak	R	Reinigungsmittel
Arsen	K	Rattengift
Benzol	K	Lösungsmittel, Benzinzusatz
Blausäure	T	Gift
Blei	T	Batterien
Butan	K	Campinggas, Zigarettenanzünder
Cadmium	K	Batterien
Formaldehyd	R	Möbelindustrie, Holzverarbeitung, Leichenkonservierung
Kohlenmonoxid	T	Abgase
Polonium-210	K	Radioaktives Isotop
Teer	K	Straßenbelag
Toluol	T	Lösungsmittel
Nikotin	T	Tabakpflanze

### 3.1.1 Kohlenmonoxid

Bei unvollständiger Verbrennung organischer Verbindungen entsteht Kohlenmonoxid (CO). Der Hauptstromrauch einer Zigarette besteht zu ein bis drei Prozent aus Kohlenmonoxid. CO ist farb- und geruchlos; es wirkt bei Inhalation nicht reizend, seine Toxizität ist jedoch hoch. CO konkurriert mit Sauerstoff um die Bindungsstelle am Hämoglobin; allerdings besitzt Kohlenmonoxid eine höhere Hb-Affinität. Der Carboxyhämoglobingehalt des Blutes starker Raucher kann Konzentrationen bis zu 15 Prozent erreichen (Schneider, Husslein und Schneider 2006, 203, Lüllmann, Mohr und Hein 2010, 582-586). Exhalationstests, welche im Rahmen von Rauchberatung und -entwöhnung eingesetzt werden, verlassen sich auf Kohlenmonoxid als Biomarker zur Quantifizierung des Tabakkonsums (de B Machado, et al. 2011).

### **3.1.2 Reizend wirkende Tabakrauchbestandteile**

Reizgase wie Ammoniak und verschiedene Aldehyde sind mitverantwortlich für die Entwicklung des Raucherhustens, der chronischen Bronchitis und des Lungenemphysems. Die Minderung des Zilienschlages des respiratorischen Epithels durch reizende Tabakrauchbestandteile hemmt die mukoziliäre Clearance und trägt so zu einer gesteigerten Infektanfälligkeit von Rauchern bei. Chronische Entzündungen des Respirationstraktes bereiten den Boden für Plattenepithelmetaplasien der Bronchialschleimhaut (Lüllmann, Mohr und Hein 2010, 584).

### **3.1.3 Karzinogen wirkende Tabakrauchbestandteile**

Als Hauptkarzinogene des Tabakrauches gelten Teer und Teerinhaltsstoffe (Lüllmann, Mohr und Hein 2010, 584). Chronische Inhalation karzinogen wirkender Tabakrauchbestandteile gilt als Risikofaktor für die Entstehung verschiedenster maligner Entitäten, darunter Lungen-, Oropharyngeal-, Larynx-, Pankreas- und Harnblasenkarzinome (Haustein und Groneberg 2008, 167, Lüllmann, Mohr und Hein 2010, 584). Tabakkonsum wird für 90 Prozent aller Lungenkarzinome bei Männern und für 79 Prozent aller Lungenkarzinome bei Frauen verantwortlich gemacht (Haustein und Groneberg 2008, 167).

### **3.1.4 Nikotin**

Nikotin ist das Hauptalkaloid der Tabakpflanze und gilt als hochtoxisch. Es ist für die abhängigkeiterzeugende Wirkung des Tabaks verantwortlich. Die tödliche Dosis beträgt 50 mg. Eine Überdosierung führt zu tonisch-klonischen Krämpfen und zum Tod durch Atemlähmung. Geringere Dosen, wie sie beispielweise durch Rauchinhalation in den menschlichen Körper gelangen, wirken als Stimulantien vegetativer Ganglien und des Nebennierenmarkes. Folge ist eine Steigerung der Adrenalin- und Noradrenalinsekretion um circa 15 bzw. 50 Prozent. Dabei ist die bevorzugte Zielstruktur der präsynaptische nikotinerge Acetylcholinrezeptor. Schon unmittelbar während des Rauchens machen sich EKG-Veränderungen, Änderungen des Gefäß- und des Bronchialtonus bemerkbar. Chronischer Nikotinkonsum gilt als Risikofaktor kardiovaskulärer Erkrankungen (Haustein und Groneberg 2008, 77-112, Lüllmann, Mohr und Hein 2010, 582-583).

Die Elimination des Nikotins erfolgt, über die Zwischenprodukte Cotinin und 3-Hydroxycotinin, zu 80 Prozent in der Leber. Die Halbwertszeit des Nikotins im menschlichen Körper beträgt etwa zwei Stunden; Cotinin hingegen wird mit einer Halbwertszeit von 20 bis 30 Stunden wesentlich langsamer eliminiert. Zum Nachweis eines Nikotinkonsums bietet

sich deshalb die Bestimmung der Cotininkonzentration im Blutplasma oder Urin an (Haustein und Groneberg 2008, 77-112, Lüllmann, Mohr und Hein 2010, 582-583).

### **3.2 Einfluss des Nikotins auf das Körpergewicht**

Tabakkonsum und Adipositas gehören zu den weltweit führenden Morbiditäts- und Mortalitätsrisiken. Es besteht ein inverser Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und Körpergewicht. Raucher weisen häufig ein niedrigeres Körpergewicht auf als gleichaltrige Nichtraucher. Die Mechanismen, welche zu Gewichtsverlust durch Tabakkonsum beitragen, sind im Detail noch nicht verstanden. Ein Großteil der Gewichtseffekte wird dem Nikotin zugeschrieben. Aber auch psychologische Aspekte müssen berücksichtigt werden: Die Zigarette dient dem Raucher als Mahlzeitenäquivalent; dadurch trägt sie zu geringerer Nahrungsaufnahme und Gewichtsverlust bei (Chiolero, et al. 2008, Audrain-McGovern und Benowitz 2011).

#### **3.2.1 Epidemiologische Aspekte**

Raucher weisen häufig einen niedrigeren BMI als Nichtraucher auf (Chiolero, et al. 2008, Mineur, et al. 2011). Erwachsene Raucher wiegen um durchschnittlich vier bis fünf Kilogramm weniger als Nichtraucher (Audrain-McGovern und Benowitz 2011). Besonders junge Frauen scheinen mit dem Ziel der Gewichtsreduktion und -kontrolle das Zigarettenrauchen zu beginnen (Audrain-McGovern und Benowitz 2011); nicht selten sind Essstörungen mit Tabakkonsum vergesellschaftet (Hölling und Schlack 2007). Allerdings belegen Studien Dosisabhängigkeiten: Starke Raucher weisen ein höheres Körpergewicht als weniger starke Raucher auf. Vermutlich ist starkes Rauchverhalten mit geringer körperlicher Aktivität, ungesundem Ernährungsverhalten und höherem Alkoholkonsum assoziiert (Chiolero, et al. 2008, Martínez de Morentin, et al. 2012).

Mehr als 70 Prozent der Raucher, die den Tabakkonsum ohne entsprechende Nikotinersatztherapie beenden, nehmen an Gewicht zu (Martínez de Morentin, et al. 2012). Ehemalige Raucher sind zehn Jahre nach einem Rauchstopp, im Vergleich zu kontinuierlich rauchenden Personen, zwischen 4,4 (Männer) und 5,0 (Frauen) Kilogramm schwerer (Chiolero, et al. 2008). Der Rauchstopp führt zu einer Abnahme des Energieverbrauches und einer täglich um 250 bis 300 kcal gesteigerten Energieaufnahme; diese Effekte scheinen nach einigen Monaten rückläufig zu sein (Chiolero, et al. 2008, Audrain-McGovern und Benowitz 2011).

### 3.2.2 Physiologische Aspekte

Die Bilanz aus Kalorienaufnahme und Energieverbrauch bestimmt das Körpergewicht (Audrain-McGovern und Benowitz 2011). Der Hypothalamus ist für die zentrale Regulation der Energiehomöostase zuständig. Zentrale hypothalamische Mechanismen steuern Hunger- und Sättigungsgefühl; ebenso nimmt der Hypothalamus Einfluss auf den Glukose- und Fettstoffwechsel peripherer Gewebe (Chiolero, et al. 2008, Klinke, et al. 2010, 489-496, Gekle, et al. 2010, 414-418, Huang, Xu und van den Pol 2011).

Tabakkonsum hemmt das Hungergefühl und erhöht den täglichen Energieverbrauch um circa 10 Prozent; dies entspricht einem täglichen Mehrverbrauch von circa 200 Kilokalorien (Audrain-McGovern und Benowitz 2011).

Zur Veranschaulichung nachfolgender Erläuterungen soll Abbildung 1 dienen:

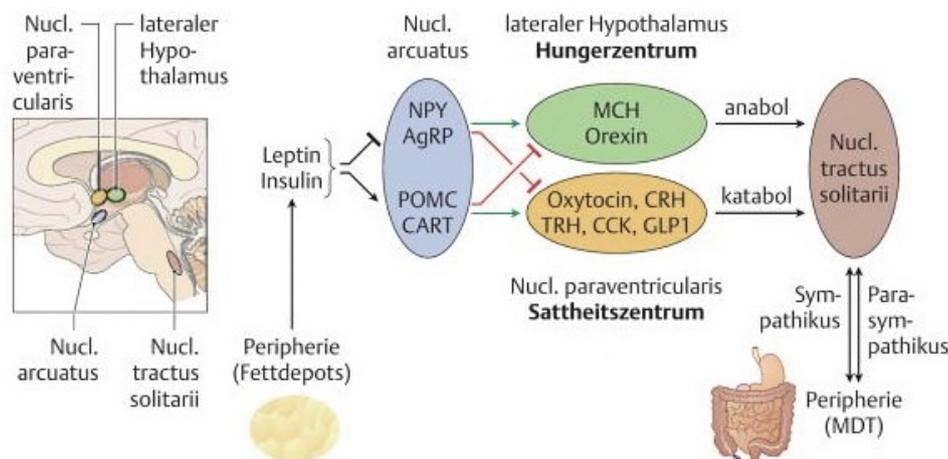


Abbildung 1: Regulation der Nahrungsaufnahme: NPY=Neuropeptide Y, AgRP=agouti related protein, POMC=Proopiomelanocortin, CART=cocaine and amphetamine regulated transcript, MCH=melanin concentrating hormone, CRH=corticotropin releasing hormone, TRH=thyreotropin releasing hormone, CCK=Cholezystokinin, GLP-1=glucagon-like-peptide (aus: (Gekle, et al. 2010, S.415))

Nikotin wirkt als Sympathikomimetikum; als solches hat es sowohl Einfluss auf periphere Gewebe wie auch zentralnervöse Strukturen (Audrain-McGovern und Benowitz 2011). Nikotin führt zur zentralnervösen Freisetzung von Dopamin, Noradrenalin, Serotonin, Acetylcholin, Glutamat, GABA und anderer Neurotransmitter. Einige dieser Substanzen induzieren – durch Stimulation hypothalamischer Regulationszentren – die Ausschüttung anorexigen- bzw. orexigen-wirkender Stoffe: Proopiomelanocortin (POMC) und Kokain- und Amphetamin-reguliertem Transkript (CART) dämpfen das Hungergefühl und wirken katabol; Neuropeptide Y, AgRP (Agouti-related peptide), MCH (Melanin-concentrating hormone)

und Orexin wirken appetitsteigernd und anabol (Chiolero, et al. 2008, Gekle, et al. 2010, 414-418, Klinke, et al. 2010, 489-496, Audrain-McGovern und Benowitz 2011). Zudem scheint Nikotin direkt erregend auf POMC-Neurone zu wirken und einen hemmenden Effekt auf die NPY- und AgRP- Expression zu haben (Huang, Xu und van den Pol 2011, Martínez de Morentin, et al. 2012).

Leptin fördert die POMC- und CART-Sekretion und hemmt die Ausschüttung von Neuropeptid Y und AgRP (Klinke, et al. 2010, 489-496). Nikotin steht im Verdacht die Leptinsekretion bzw. die zentrale Leptinwirkung zu beeinflussen; allerdings sind die pathophysiologischen Mechanismen noch weitestgehend unklar (Jo, Talmage und Role 2002, Chen, Hansen, et al. 2006, Audrain-McGovern und Benowitz 2011).

Des Weiteren beeinflusst Nikotin direkt den Stoffwechsel peripherer Gewebe: Nikotin hemmt die Absorption von Triglyceriden; zudem werden Lipoproteinlipasen und dadurch die Lipolyse inhibiert (Jo, Talmage und Role 2002). Durch Induktion der UCP 1 ( uncoupling protein 1) – Expression in braunem Fettgewebe, führt Nikotin zur Steigerung der Thermogenese (Jo, Talmage und Role 2002).

Basierend auf der Nikotin-getriggerten Ausschüttung von Katecholaminen, trägt Tabakkonsum zu Insulinresistenz bei. Dabei scheint auch eine bei Rauchern niedrigere Adiponectinserumkonzentration eine Rolle zu spielen. Das Hormon Adiponectin wirkt anti-inflammatorisch und ist mitverantwortlich für die Insulinsensitivität der Zielgewebe. Insulinresistenz geht häufig mit einem hohen Viszeralfettanteil an der Gesamtkörperfettmasse einher (Audrain-McGovern und Benowitz 2011).

Die Pathophysiologie des Zusammenhangs zwischen Tabakkonsum und Körperfettverteilung ist wenig untersucht; allerdings scheint eine Nikotin-induzierte Freisetzung des Glucocorticoids Cortisol und eine Nikotin-getriggerte Dysbalance männlicher und weiblicher Geschlechtshormone für eine Erhöhung des Viszeralfettanteils verantwortlich zu sein (Chiolero, et al. 2008, Audrain-McGovern und Benowitz 2011). Ein hoher Viszeralfettanteil an der Gesamtkörperfettmasse gilt als Risikofaktor für das metabolische Syndrom, Diabetes mellitus Typ II und kardiovaskuläre Erkrankungen (Chiolero, et al. 2008, Audrain-McGovern und Benowitz 2011).

### **3.3 Maternale Gewichtsentwicklung während der Schwangerschaft**

#### **3.3.1 Grundlagen der maternalen Gewichtszunahme**

Die tägliche Energieaufnahme Schwangerer sollte mindestens 1500 bis 1800 Kalorien betragen. Im Verlauf der Schwangerschaft erhöht sich der mittlere tägliche Kalorienbedarf um circa 13 Prozent. Der gestiegene Energiebedarf wird einerseits durch erhöhte Nahrungsaufnahme, andererseits durch metabolische Veränderungen kompensiert (Schneider, Husslein und Schneider 2006, 220-222).

Während der Schwangerschaft sollte die physiologische Gewichtszunahme 270-400 Gramm pro Woche nicht überschreiten, wobei mit einer Gesamtgewichtszunahme zwischen 15 und 20 Prozent des prägravidem Gewichts zu rechnen (Diedrich, et al. 2007, 358). Die durchschnittliche Gewichtszunahme bis zur 20. Schwangerschaftswoche beläuft sich auf circa 4,7 Kilogramm; bis zum Geburtstermin steigt das Gewicht im Durchschnitt um 15,5 Kilogramm (Ochsenbein-Kölble, et al. 2007). Schwangere asiatischer und afroamerikanischer Abstammung verzeichnen eine geringere Gewichtszunahme als Frauen hellhäutiger Ethnien (Ochsenbein-Kölble, et al. 2007).

Die Gewichtszunahme ist sowohl durch die Entwicklung von Uterus und Embryo/Fetus als auch durch verstärkte Wasserretention zu erklären. Eine Gesamtgewichtszunahme von circa 10-13 Kilogramm lässt sich, wie folgt, gliedern: Gewicht des Kindes (3,0-3,5 kg), Fruchtwasser (0,5 kg), Uterus (1,0 kg), Plazenta (1,0 kg), Wasserretention (4,0-6,0 kg), Wachstum der Mammae (0,5 kg) (Schneider, Husslein und Schneider 2006, 220-222, Diedrich, et al. 2007, 358, 362).

#### **3.3.2 Klassifikation der maternalen Gewichtszunahme**

Die Beurteilung der maternalen Gewichtsentwicklung muss interindividuell erfolgen und sollte sich am prägravidem Body-Mass-Index (BMI<sup>1</sup>) orientieren (Schneider, Husslein und Schneider 2006, 221, Institute of Medicine 2009). Die optimale Gewichtszunahme während der Schwangerschaft ist ein bedeutender Faktor sowohl im Hinblick auf die kindliche wie auch die mütterliche Gesundheit (Secker-Walker und Vacek 2003, Ochsenbein-Kölble, et al. 2007, Diedrich, et al. 2007, 358, 362, Institute of Medicine 2009, Voigt, Schild, et al. 2013).

---

<sup>1</sup> BMI(=body-mass-index): Körpergewicht in [kg] / (Körpergröße in [m])<sup>2</sup> (Silbernagl und Despopoulos 2007, S. 232)

Die aktuellen Empfehlungen einer optimalen Gewichtszunahme und die Klassifikation der inadäquaten und exzessiven Gewichtszunahme, basierend auf dem prägravidem BMI, sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: Klassifizierung der maternalen Gewichtszunahme in [kg] während der Schwangerschaft basierend auf dem prägravidem BMI (modifiziert nach: Institute of Medicine 2009, Tanaka, et al. 2014)

Prägravidem BMI-Kategorie	Klassifizierung der maternalen Gewichtszunahme während der Schwangerschaft in [kg]		
	inadäquat	adäquat	exzessiv
Untergewicht	< 12,5	12,5 – 18,0	> 18,0
Normalgewicht	< 11,5	11,5 – 16,0	> 16,0
Übergewicht	< 7	7 – 11,5	> 11,5
Adipositas	< 5	5 – 9,1	> 9,1

### 3.3.3 Determinanten der maternalen Gewichtszunahme

Eine Vielzahl verhaltensbezogener, soziodemographischer und biologischer Faktoren determinieren die mütterliche Gewichtszunahme während der Schwangerschaft; darunter finden sich die Anzahl bisheriger Paritäten, die Gestationsdauer, das kindliche Geschlecht, das Ernährungsverhalten, die körperliche Aktivität, vorbestehende Erkrankungen, der prägravidem BMI und der Tabakkonsum (Muscati, Koski und Gray-Donald 1996, Olson und Strawderman 2003, Ochsenbein-Kölbl, et al. 2007).

#### 3.3.3.1 Prägravidem BMI

Die Höhe des prägravidem BMI beeinflusst die mütterliche Gewichtszunahme während der Schwangerschaft (Olson und Strawderman 2003). Die Gewichtszunahme normalgewichtiger Frauen (BMI = 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>) liegt – sich an der IOM-Klassifikation orientierend – zumeist im Normbereich (Olson und Strawderman 2003, Nohr, et al. 2008); nehmen diese Gravida suboptimal an Gewicht zu, so handelt es sich eher um eine exzessive, denn um eine zu geringe Gewichtszunahme (Muscati, Koski und Gray-Donald 1996, Nohr, et al. 2008).

Untergewichtige Schwangere ( $\text{BMI} < 18,5 \text{ kg/m}^2$ ) zeigen meist eine adäquate Gewichtszunahme (Olson und Strawderman 2003, Nohr, et al. 2008); bei nicht-adäquater Gewichtsentwicklung, werden Tendenzen sowohl in Richtung exzessiver als auch inadäquater Gewichtszunahme beschrieben (Olson und Strawderman 2003, Nohr, et al. 2008).

Prägravid übergewichtige ( $\text{BMI} = 25,0\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$ ) und adipöse ( $\text{BMI} > 30,0 \text{ kg/m}^2$ ) Frauen nehmen häufig weniger an Gewicht ( $< 10 \text{ kg}$ ) zu als normal- und untergewichtig Schwangere (Hellerstedt, et al. 1997, Nohr, et al. 2008).

### 3.3.3.2 Tabakkonsum

Ein weiterer Faktor, welcher auf die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft wirkt, ist der Tabakkonsum. Raucherinnen nehmen während der Gravidität weniger an Gewicht zu als Nichtraucherinnen (Muscati, Koski und Gray-Donald 1996, Hellerstedt, et al. 1997, Secker-Walker und Vacek 2003). Rauchende Schwangere (20 Zigaretten/Tag) wiegen im Mittel fünf Kilogramm weniger als Nichtraucherinnen desselben prägraviden Gewichts, derselben Statur, Parität und Schwangerschaftsdauer (Secker-Walker und Vacek 2003). Muscati et al. beschreiben eine um circa zwei Kilogramm geringere gravide Gewichtszunahme für Raucherinnen (13,8 Zigaretten/Tag), verglichen mit Nichtraucherinnen (Muscati, Koski und Gray-Donald 1996). Groff et al. hingegen können keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der pränatalen Gesamtgewichtszunahme zwischen Raucherinnen und Nichtraucherinnen feststellen; in jener Studie wurden Schwangere mit einem Zigarettenkonsum von fünf oder mehr Zigaretten pro Woche während mindestens drei Monaten der Schwangerschaft als Raucherinnen klassifiziert (Groff, et al. 1997). Dosisabhängigkeiten, die maternale Gewichtszunahme betreffend, sind beschrieben (Muscati, Koski und Gray-Donald 1996, Olson und Strawderman 2003).

## 3.4 **Prä-, peri- und postnatale gesundheitliche Folgen**

Die Höhe des prägraviden BMI, die maternale Gewichtszunahme und der Tabakkonsum beeinflussen als wichtigste Faktoren, unabhängig voneinander, die mütterliche und kindliche Gesundheit (Muscati, Koski und Gray-Donald 1996, Ochsenein-Kölble, et al. 2007, Nohr, et al. 2008, Voigt, Jorch, G., et al. 2011).

### 3.4.1 Einfluss des prägraviden BMI und der maternalen Gewichtszunahme

Sowohl prägravidem Übergewicht bzw. Adipositas als auch exzessive graviden Gewichtszunahme gelten als Risikofaktoren für vielerlei Schwangerschaftskomplikationen, wie Gestationshypertonie, Präeklampsie, Schnittentbindung und postpartale Blutungen (Mongoven, et al. 1996, Ochsenein-Kölble, et al. 2007, Doherty, et al. 2006, Nohr, et al. 2008, Voigt, Jorch, G., et al. 2011, Tanaka, et al. 2014).

Exzessiver Gewichtszunahme während der Schwangerschaft erhöht das Risiko postpartaler Gewichtsretention (Mongoven, et al. 1996, Ochsenein-Kölble, et al. 2007, Nohr, et al. 2008).

Beides, ein hoher prägravid BMI (Nohr, et al. 2008, Ay, et al. 2009, Voigt, Jorch, G., et al. 2011) und eine exzessive Gewichtszunahme (Ochsenein-Kölble, et al. 2007, Nohr, et al. 2008, Ay, et al. 2009, Tanaka, et al. 2014), geht häufig mit der Geburt eines hypertrophen Kindes (LGA<sup>2</sup>) einher (Ochsenein-Kölble, et al. 2007, Nohr, et al. 2008, Ay, et al. 2009, Voigt, Jorch, G., et al. 2011, Tanaka, et al. 2014) Ein niedriger neonataler Apgar-Score kann, als Folge prägravid Adipositas auftreten (Voigt, Jorch, G., et al. 2011).

Gestationsdiabetes ist ebenso mit prägravidem Übergewicht bzw. Adipositas wie mit geringer graviden Gewichtszunahme (< 10 kg) assoziiert (Mongoven, et al. 1996, Nohr, et al. 2008, Voigt, Jorch, G., et al. 2011).

Inadäquate maternale Gewichtszunahme wie auch prägravidem Untergewicht erhöhen das Frühgeburtsrisiko (Ochsenein-Kölble, et al. 2007, Chasan-Taber, et al. 2008, Voigt, Jorch, G., et al. 2011); sowohl das Risiko der Geburt eines hypotrophen Kindes (SGA<sup>3</sup>) als auch der Geburt eines Kindes mit niedrigem Geburtsgewicht (LBW<sup>4</sup>) ist mit zuvor genannten Pathologien assoziiert (Muscati, Koski und Gray-Donald 1996, Mongoven, et al. 1996, Ehrenberg, et al. 2003, Ochsenein-Kölble, et al. 2007, Johansson, et al. 2007, Nohr, et al. 2008, Voigt, Jorch, G., et al. 2011, Tanaka, et al. 2014).

Niedriges kindliches Geburtsgewicht beeinflusst nicht nur unmittelbar die perinatale Mortalität, es birgt auch die Gefahr zahlreicher Langzeitfolgen, wie neurokognitiver Defizite,

---

<sup>2</sup> LGA(=large for gestational age=hypertroph): Das Geburtsgewicht eines Neugeborenen liegt über der 90. Perzentile des Normwertes des entsprechenden Gestationsalters. (Diedrich, et al. 2007, S.417)

<sup>3</sup> SGA(=small for gestational age=hypotroph): Das Geburtsgewicht eines Neugeborenen liegt unter der 10. Perzentile des Normwertes des entsprechenden Gestationsalters. (Diedrich, et al. 2007, S.417; Murin, Rafii und Bilello 2011)

<sup>4</sup> LBW(=low birth weight): Das Geburtsgewicht eines Neugeborenen beträgt weniger als 2500 Gramm. (Murin, Rafii und Bilello 2011)

Adipositas, Diabetes Typ II, kardiovaskulärer und pulmonaler Erkrankungen (Ochsenbein-Köblle, et al. 2007, Nepomnyaschy und Reichman 2006, Johansson, et al. 2007).

### **3.4.2 Einfluss des Tabakkonsums**

#### 3.4.2.1 Auswirkungen auf die Fertilität

Zigarettenrauchen wirkt sich auf die Fertilität beider Geschlechter negativ aus (Dudenhausen 2009, 23). Als Ursachen der Infertilität gelten die chronische Intoxikation mit Umweltgiften, Alkohol, Drogen und Nikotin. Raucherinnen leiden an einer Konzeptionsverzögerung um bis zu zwei Monate. Tabakkonsum beschleunigt das Erlöschen der Ovarialfunktion und führt zu einem um durchschnittlich zwei Jahre früheren Einsetzen der Menopause. Diese Effekte sind zum einen dosisabhängig, zum anderen ist deren Reversibilität nach einem Rauchstopp belegt (Shiverick und Salafia 1999, Schneider, Husslein und Schneider 2006, 202-203, Diedrich, et al. 2007, 98, Ye, et al. 2010, Murin, Rafii und Bilello 2011). Raucherinnen schaden nicht alleine der eigenen Fertilität; intrauteriner Tabakrauchexposition führt im Tiermodell zu einer Fertilitätsminderung weiblicher Nachkommen. So konnte gezeigt werden, dass intrauterine Tabakrauchexposition zu einem Verlust fetaler Urkeimzellen und einer, daraus resultierenden, signifikant geringeren Anzahl an Primordialfollikeln führt; zudem konnten bei weiblichen Nachkommen ovarielle Dysfunktionen und Konzeptionsverzögerungen festgestellt werden (Ye, et al. 2010).

#### 3.4.2.2 Extrauterin gravidität, Fehl-, Früh- und Totgeburt

Rauchen gilt als Risikofaktor diverser Schwangerschaftskomplikationen, wie Extrauterin gravidität, Fehl- und Totgeburt (Dudenhausen 2009, 22-27, Murin, Rafii und Bilello 2011, Hyland, et al. 2014). Raucherinnen haben ein 1,16- bis 1,44-fach höheres Risiko eine dieser Komplikationen zu erleiden als Nichtraucherinnen (Hyland, et al. 2014). Schneider et al. beschreiben ein 2,2 bis 4,4-fach höheres Risiko für ektopische Schwangerschaften bei Raucherinnen; zudem ist das Risiko für Frühgeburten erhöht (OR = 1,64) (Schneider, Husslein und Schneider 2006, 201-203). Dabei hängt das Risiko von der Menge der täglich konsumierten Zigaretten und der Gesamtdauer des Tabakkonsums ab (Schneider, Husslein und Schneider 2006, 201-203, Hyland, et al. 2014).

#### 3.4.2.3 Plazentopathologien und Auswirkungen auf die maternal-fetale Zirkulation

Maternaler Tabakkonsum schädigt die Plazentaentwicklung und -funktion (Jauniaux und Burton 2007, Murin, Rafii und Bilello 2011). Das Risiko rauchender Schwangerer eine

Plazentalösung (Abruptio placentae) zu erleiden ist höher, verglichen mit Nichtraucherinnen (Murin, Ráfii und Bilello 2011). Zigarettenkonsum (>20 Zig./d) ist gehäuft mit dem Auftreten der Placenta praevia assoziiert (Diedrich, et al. 2007, 561-562).

Die uteroplazentare Insuffizienz beschreibt eine Dysfunktion der Plazenta, welche mit Perfusions- und Diffusionsstörungen einhergeht. Reduktion des uterinen Blutflusses, Entwicklungsstörungen villöser GefäÙe und Störungen des umbilikalen Blutflusses, gelten als ursächlich für die Entwicklung einer chronischen Plazentainsuffizienz und resultieren in einer Verringerung der Gas- und Nährstoffaustauschfläche. Folge ist eine Mangelversorgung des Feten mit Sauerstoff und Nährstoffen; auf diese Weise trägt eine chronische Plazentainsuffizienz zu fetaler Wachstumsrestriktion bei. Als Risikofaktor der Entstehung einer chronischen Plazentainsuffizienz gilt der Tabakkonsum (Siegenthaler und Blum 2006, 424, Schneider, Husslein und Schneider 2006, 299, 530-532, Diedrich, et al. 2007, 561, 565, Dudenhausen 2009, 23-25). De B. Machado et al. konnten einen Zusammenhang zwischen gravidem Tabakabusus und erhöhten Gefäßwiderständen der linken A. uterina, der Aa. umbilicales und der PlazentagefäÙe nachweisen; eine Positivkorrelation mit der Höhe des Tabakkonsums wurde beschrieben (de B Machado, et al. 2011).

#### 3.4.2.4 Bedeutung intrauteriner Tabakrauchexposition für die kindliche Gesundheit

Intrauterine Tabakrauchexposition schädigt den Fetus indirekt durch Veränderung des Blutflusses in der Nabelschnur und direkt durch den Übertritt toxischer Tabakrauchbestandteile über die Plazentaschranke. Auf das Ungeborene übt, unter allen Tabakrauchkomponenten, Nikotin die am stärksten schädigende Wirkung aus (Shiverick und Salafia 1999, Esposito, et al. 2008, Murin, Ráfii und Bilello 2011). Auf Grund basischer, lipophiler Eigenschaften und geringer Plasmaproteinbindung können Nikotin - und sein Abbauprodukt Cotinin - leicht die Plazentaschranke überwinden und in den fetalen Blutkreislauf gelangen. Analysen der Amnionflüssigkeit intrauterin tabakrauchexponierter Feten ergibt eine starke Nikotinexposition des Ungeborenen; eine um circa 15 Prozent höhere Nikotinserkumkonzentration im fetalen als im maternalen Blut konnte nachgewiesen werden (Jauniaux und Burton 2007, Dudenhausen 2009, 22-27, Murin, Ráfii und Bilello 2011).

So wird intrauterine Tabakrauchexposition mit fetaler Wachstumsrestriktion, der Geburt hypotropher Neugeborener (SGA), niedrigem Geburtsgewicht (LBW), einem niedrigen neonatalen Apgar-Score, dem plötzlichen Kindstod, Asthma und Bronchitis im Kindesalter, neurokognitiven Defiziten und Lernbehinderungen in Verbindung gebracht (Schneider,

Husslein und Schneider 2006, 201-203, Jauniaux und Burton 2007, Esposito, et al. 2008, Murin, Rafii und Bilello 2011, Voigt, Jorch, G., et al. 2011).

Unabhängig vom prägravidem BMI sowie von der graviden Gewichtszunahme, stellt intrauterine Tabakrauchexposition den größten Risikofaktor für SGA und LBW dar (Muscati, Koski und Gray-Donald 1996). Das Risiko der Geburt eines Kindes mit zu geringem Gewicht (LBW), ist für rauchenden Schwangeren um das zwei- bis dreifache höher verglichen mit dem Risiko der Nichtraucherinnen (Murin, Rafii und Bilello 2011). Dabei ist das Geburtsgewicht intrauterin Tabakrauch-exponierter Neugeborener um durchschnittlich 150 bis 300 Gramm, im Vergleich zu nicht-exponierten Kindern, reduziert (Secker-Walker und Vacek 2003, Schneider, Husslein und Schneider 2006, 202, Murin, Rafii und Bilello 2011). Für die Geburt eines hypotrophen Kindes (SGA) beträgt das relative Risiko rauchender Schwangere das 1,3- bis 10,0-fache, verglichen mit Nichtraucherinnen (Murin, Rafii und Bilello 2011). Sowohl für das Risiko der Geburt eines Kindes mit niedrigem Geburtsgewicht, als auch für das Risiko der Geburt eines hypotrophen Kindes sind Dosisabhängigkeiten beschrieben (Schneider, Husslein und Schneider 2006, 202, Murin, Rafii und Bilello 2011).

Intrauterine Rauchexposition beeinträchtigt die Lungenentwicklung erheblich. Lungen intrauterin Tabakrauch-exponierter (Klein-) Kinder zeigen eine verminderte Lungendehnbarkeit, einen erhöhten Atemwegswiderstand und eine geringere funktionelle Residualkapazität (Boezen, Jansen und Postma 2004, Murin, Rafii und Bilello 2011).

Intrauterin Tabakrauch-exponierte Kinder erkranken in den ersten fünf Lebensjahren signifikant häufiger an Bronchitiden und weisen, auf Grund unterer Atemwegsinfekte, ein signifikant höheres Level an Krankenhausaufenthalten auf (Gilliland, Li und Peters 2001, Murin, Rafii und Bilello 2011). Die Wahrscheinlichkeit der Nachkommen asthmatische Erkrankungen zu entwickeln, erhöht sich durch mütterlichen Zigarettenkonsum während der Schwangerschaft dosisabhängig um das 1,23- bis 1,35-fache (Murin, Rafii und Bilello 2011). Nachhaltige Effekte bis hinein ins junge Erwachsenenalter sind belegt: Junge Erwachsener, welche intrauterin Tabakrauchexposition erfahren haben, weisen einen niedrigeren PEF<sup>5</sup> und

---

<sup>5</sup> PEF(=peak expiratory flow): Der PEF beschreibt die „maximale expiratorische Atemstromstärke, die bei forcierter Expiration nach kompletter Inspiration erreicht wird“. (Bösch und Criée 2013, S. 7)

eine niedrigere FEF<sub>25%</sub><sup>6</sup> auf, verglichen mit nicht-exponierten Gleichaltrigen (Boezen, Jansen und Postma 2004, Murin, Rafii und Bilello 2011).

Zudem werden generationenüberdauernde Effekte intrauteriner Tabakrauchexposition auf die pulmonale Funktion beschrieben (Li, et al. 2005, Magnus, et al. 2015). Großmütterlicher Tabakkonsum während der Gravidität, unabhängig von einem maternalen Tabakkonsum, erhöht für die Enkelgeneration das Risiko asthmatische Erkrankungen zu entwickeln (Li, et al. 2005, Magnus, et al. 2015); Miller et al. gehen bei intrauteriner Tabakrauchexposition des Vaters von einem erhöhten kindlichen Asthmarisiko aus (Miller, et al. 2014). Im Tiermodell konnten Rehan et al. einen, bis in die zweite und dritte Generation wirkenden, Effekt graviden Nikotinkonsums auf die Lungenfunktion der Nachkommen nachweisen; erhöhte Atemwegswiderstände sowie eine verminderte Lungendehnbarkeit konnten beobachtet werden (V. Rehan, et al. 2012, V. Rehan, et al. 2013). Als Ursache dieser generationenüberdauernder Effekte werden epigenetische Veränderungen diskutiert (V. Rehan, et al. 2012).

Ergebnisse aus Tierversuch deuten zudem darauf hin, dass Nikotin während der fetalen Entwicklung neuroteratogen wirkt. So steht es im Verdacht Mitosearrest und Zelltod zu induzieren und Ursache einer mangelhaften Ausbildung zentralnervöser Nervenzellen zu sein (Murin, Rafii und Bilello 2011).

### **3.4.3 Interaktionen der Determinanten hinsichtlich perinataler Komplikationen**

Zuvor genannte Determinanten (nicht-normwertiger prägravid BMI, suboptimale Gewichtszunahme und Tabakkonsum) liegen häufig nicht isoliert vor, sondern sind miteinander vergesellschaftet und wechselwirken hinsichtlich der perinatalen gesundheitlichen Komplikationen.

Nohr et al. beschreiben, bei gleichzeitigem Vorliegen prägravidem Untergewichts und inadäquater graviden Gewichtszunahme, ein um das fünffach erhöhte Risiko für die Geburt eines hypotrophen Kindes, verglichen mit dem Risiko einer prägravid untergewichtigen Frau mit adäquater Gewichtszunahme (Nohr, et al. 2008).

Schwangere mit einem außerhalb der Norm liegenden prägravidem BMI, rauchen häufiger als normalgewichtige Gravida (Nohr, et al. 2008, Voigt, Jorch, G., et al. 2011). Schwangere Raucherinnen weisen prägravid eher einen niedrigen BMI auf (Muscati, Koski und Gray-

---

<sup>6</sup> FEF(=Forcierte expiratorische Flussgeschwindigkeit): Die FEF<sub>x%</sub> beschreibt die maximale forcierte expiratorische Atemstromstärke zu dem Zeitpunkt, bei dem x % der Vitalkapazität ausgeatmet wurden; dabei entspricht x meist 25%, 50% oder 75% der Vitalkapazität. (Bösch und Criée 2013, S. 7)

Donald 1996); die Prävalenz des Tabakkonsums untergewichtiger Schwangeren beträgt 22,7 Prozent (Voigt, Jorch, G., et al. 2011).

Die Rate an Frühgeburten ist unter Raucherinnen in jeder BMI-Kategorie höher, verglichen jeweils mit Nichtraucherinnen gleichen BMIs (Voigt, Jorch, G., et al. 2011).

Unter Berücksichtigung intrauteriner Tabakrauchexposition ist - in jeder BMI-Kategorie - das Risiko für die Geburt eines Kindes mit zu niedrigem Geburtsgewicht oder eines hypotrophen Kindes höher, verglichen mit Nichtraucherinnen der jeweils gleichen Statur. Dabei wirkt sich eine Kombination aus Untergewicht und intrauteriner Tabakrauchexposition am negativste auf die neonatale Gesundheit aus (Voigt, Jorch, G., et al. 2011, Wahabi, et al. 2013).

Gehen intrauterine Tabakrauchexposition und inadäquate Gewichtszunahme miteinander einher, werden Kinder ebenfalls häufiger hypotroph oder mit zu geringem Gewicht geboren, verglichen mit inadäquater Gewichtszunahme bei Nichtraucherinnen (Hellerstedt, et al. 1997).

Tabakkonsum während der Schwangerschaft, ein nicht-normwertiger prägravid BMI und inadäquate Gewichtszunahme sind assoziiert, interagieren und potenzieren sich hinsichtlich schwangerschafts-assoziierten Komplikationen und gesundheitlicher Folgen für das Ungeborene (Groff, et al. 1997, Hellerstedt, et al. 1997, Olson und Strawderman 2003, Voigt, Jorch, G., et al. 2011).

### **3.5 Exkurs: Indikatoren der murinen Trächtigkeit**

Neben invasiven Methoden zur Bestimmung des Trächtigkeitsstatus in Frühphasen der Gravidität, welche der Narkotisierung und Tötung des Muttertieres bedürfen (Deb, Reese und Paria 2006, 9-34), sind in der Literatur nicht-invasive Verfahren beschrieben, welche auf eine Trächtigkeit hinweisen können.

Als Indikator einer stattgehabten Kopulation, dient der sogenannte Vaginalpfropf. Dabei handelt es sich um ein Koagel aus Proteinen der männlichen Samenflüssigkeit, welches, innerhalb der ersten 12 bis 24 Stunden nach Verpaarung, in der Vagina des Weibchens zu detektieren ist (Bronson, Dagg und Snell 1966, Croy, et al. 2014, 3-9, 90-91). Das Vorliegen eines Vaginalpfropfs deutet ausschließlich auf eine stattgefundene Paarung hin und vermag nichts über Konzeption bzw. Implantation auszusagen (Deb, Reese und Paria 2006, 9-34). Bronson et al. (1966) geben an, dass die Sensitivität dieser Methode – im Sinne eines „Trächtigkeitstests“ – in Abhängigkeit vom verwendeten Mausstamm zwischen 14 und 100 Prozent anzusiedeln ist; einige Mausstämme bilden nach der Kopulation keinen

Vaginalpfropf aus (Bronson, Dagg und Snell 1966, Croy, et al. 2014, 3-9, 90-91).

Eine weitere Möglichkeit eine stattgefundene Kopulation nachzuweisen, besteht darin, innerhalb der ersten zwölf Stunden nach Verpaarung, das Vaginalsekret des Weibchens auf Spermien zu untersuchen (Croy, et al. 2014, 3-9); Daten zur Erfolgsrate dieser Methode sind der Autorin nicht bekannt.

In Abhängigkeit von der Wurfgröße, zeigen trächtige Mäuse ab Tag E10.5 erste Anzeichen einer abdominellen Distension (Wurfgröße > 6 Nachkommen). Bei einer murinen Gestationsdauer von 19 bis 21 Tagen, sollte ab Tag E12.5 eine deutliche abdominelle Umfangsvermehrung sichtbar sein (Croy, et al. 2014, 3-9, 792).

In Anlehnung, an den bei der Frau gebräuchlichen  $\beta$ -hCG-Test zum Schwangerschaftsnachweis, wurden Versuche unternommen biochemische Verfahren zur Prognose des murinen Trächtigkeitsstatus zu entwickeln; diese sind bislang nicht anwendbar (Washington 2013).

## 4 Hintergrund und Fragestellung der Dissertation

Angeichts der hohen Prävalenz des Tabakkonsums unter Schwangeren und der gravierenden, teils generationenüberdauernden, gesundheitlichen Folgen für Mutter und Kind, der dahingehend nach wie vor limitierten Therapieoptionen, ist Forschung auf diesem Gebiet von enormer Wichtigkeit.

Um pathophysiologische Schädigungsmechanismen, möglichst unabhängig von anderen Determinanten perinataler Komplikationen, untersuchen zu können, bedarf es der Verwendung von Modellsystemen; eine möglichst große physiologische Ähnlichkeit zwischen Versuchsmodell und humanem System ist dabei wünschenswert.

Studien beschreiben den Effekt des Tabakrauchkonsums auf die humane Gewichtsentwicklung im Allgemeinen und während der Schwangerschaft im Speziellen; für das Versuchsmodell „Maus“ hingegen, ist diesbezüglich wenig bekannt. Zudem war im Vorfeld der Fragestellung „Prognose des Trächtigkeitsstatus“ interessant, ob sich ein Einfluss der Rauchexposition auf die Vorhersage des Trächtigkeitsstatus erahnen ließ.

Dementsprechend beschäftigt sich die erste Fragestellung mit der Auswirkung der Rauchexposition auf die Gewichtsentwicklung im Mausmodell:

- Effekt der Rauchexposition auf die Gewichtsentwicklung:
  - Hat Rauchexposition einen Einfluss auf die physiologische Gewichtsentwicklung nicht-trächtiger Tiere?
  - Hat Rauchexposition einen Einfluss auf die Gewichtsentwicklung während der Trächtigkeit?

Bis dato gibt es keinen zuverlässigen Prognosetest zum frühestmöglichen Nachweis der murinen Gravidität. Deshalb liegt das Hauptaugenmerk dieser Arbeit auf der Fragestellung, ob und zu welchem Zeitpunkt sich anhand der Gewichtsentwicklung eine Trächtigkeit feststellen lässt. Ein solcher „Trächtigkeitstest“ soll als Basis einer effizienten und gezielten Forschungsplanung und –durchführung dienen. Zudem wäre, eine möglichst frühzeitige Versuchsausgliederung nicht-trächtiger Tiere im Sinne des Tierschutzes (TierSchG §7; (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2006)).

- Der Trächtigkeitstatus lässt sich anhand der Gewichtszunahme in den ersten Tagen der Trächtigkeit prognostizieren.
  - Zu welchem Zeitpunkt ist anhand des Gewichtes mit 95%-iger Wahrscheinlichkeit der Trächtigkeitstatus vorhersagbar?
  - Hat Rauchexposition einen Effekt auf diese Vorhersage?

Voruntersuchern fielen unterschiedlich hohe, teils sehr niedrige Trächtigkeitseraten auf. Um sowohl eine hohe Effektivität wie auch Effizienz der Forschungsarbeit zu gewährleisten, befassen sich weitere Fragestellungen mit potentiellen Ursachen:

- Hat das Ausgangsgewicht einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit trüchtig zu werden?
- Inwiefern spielen Verpaarungseffekte eine Rolle?
  - Gibt es eine Abhängigkeit zwischen Verpaarungsgruppen und Trächtigkeitseraten?
  - Unterscheiden sich die Verpaarungsgruppen hinsichtlich des Ausgangsgewichtes?

## **5 Material und Methoden**

### **5.1 Versuchsaufbau**

Die Versuchsdurchführung erfolgte in Zusammenarbeit mit Mitarbeitern der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Susanne Krauss-Etschmann (Krauss-Etschmann Lab, CPC – Comprehensive Pneumology Center, München).

#### **5.1.1 Tierversuchsantrag**

Die Tierversuchsarbeiten wurden durch die Regierung von Oberbayern genehmigt und entsprechend des geltenden Tierschutzgesetzes durchgeführt (TVA-AZ 91-11).

#### **5.1.2 Tiere**

Zur Durchführung der Versuche wurden weibliche Balb/c-Mäuse (Charles Rivers, Deutschland) verwendet. Das Alter der Tier betrug bei Zulieferung acht Wochen. Anhand eines definierten Schemas wurde, zur eindeutigen Identifizierbarkeit, jedes Tier mit einer Ohrmarkierung versehen.

#### **5.1.3 Haltungsbedingungen**

Die Tiere wurden im Versuchstierstall des Helmholtz Zentrum München, München-Neuherberg, in einzelbelüfteten Käfigsystemen (=individually ventilated cages=IVC) auf Holzfasereinstreu unter SPV-Bedingungen (=specific pathogen free) gehalten. Die Raumtemperatur des Tierstalls betrug 22 °C +/- 2 °C. Die Tiere wurden mittels künstlicher Beleuchtung in einem zwölfstündigen Tag-Nacht-Rhythmus (Licht zwischen 6.00 und 18.00 Uhr) gehalten. Unbehandeltes Trinkwasser und Standardnagetierfutter standen den Tieren unbegrenzt zur Verfügung. Wöchentlich erfolgte ein Umsetzen der Tiere in saubere Käfige.

#### **5.1.4 Verpaarungsgruppen**

In dieser Arbeit wurden Daten aus 13 Verpaarungsgruppen ausgewertet (vgl. Tabelle 3); die Versuche wurden zwischen März 2013 und Januar 2014 durchgeführt. In der Summe handelte es sich dabei um Daten von 580 weiblichen Tieren. Die Verpaarungsgruppen bestanden aus je 48 Tieren; je die Hälfte der Tiere jeder Verpaarungsgruppe bildete die Rauchexpositions- bzw. die Kontrollgruppe. Zusätzlich wurden die Tiere jeder Verpaarungsgruppe gleichmäßig auf vier Gruppen - A, B, C und D - verteilt, welche jeweils um einen Tag versetzt in den Versuch eingebunden wurden. Abweichend von diesem Schema

umfasste Verpaarungsgruppe Nummer 3 eine Gruppe à 24 Tieren und Verpaarungsrunde Nummer 14 vier Gruppen à 7 Tieren.

### **5.1.5 Verpaarung**

Balb/c Weibchen wurden während einer einwöchigen Gewöhnungsphase vor Verpaarung à vier Weibchen pro Käfig gehalten. Nach dieser Akklimatisierungsphase wurden je ein Balb/c-Weibchen und ein Balb/c-Männchen in Verpaarung gesetzt; dieser Tag wurde als Tag E-0.5 (=embryonic day) deklariert. Am Tag nach der Verpaarung (E0.5) wurden die Weibchen von den Männchen getrennt; Männchen kamen in weiteren Verpaarungsgruppen zum Einsatz.

### **5.1.6 Experimental- und Kontrollgruppe**

Je drei Weibchen wurden während des Expositionszeitraumes pro Käfig gehalten; Weibchen eines Käfigs gehörten der gleichen Versuchsgruppe an. Die Zuteilung zu Käfig und Versuchsgruppe erfolgte zufällig. Die Experimentalgruppe wurde während der gesamten Versuchsdauer täglich Zigarettenrauch exponiert; die gravimetrisch ermittelte Partikelkonzentration betrug im Mittel  $340 \text{ mg/m}^3$ . Die Kontrolle der adäquaten Rauchexposition erfolgte durch Messung des Carboxyhämoglobingehalts des Blutes und der Cotininkonzentration im Urin. Die Kontrollgruppe atmete Raumluft.

Im Folgenden wird die Experimentalgruppe auch als CSE-Gruppe bzw. CS-Gruppe (CSE = cigarette smoke exposure; CS = cigarette smoke ) bezeichnet, die Kontrollgruppe wird AIR-Gruppe (AIR=Raumluft) genannt.

Ausnahme von oben genanntem Schema, bildet eine Subpopulation, welche 9 Tiere umfasst. Diese Tiere gehörten bis einschließlich Tag E11.5 der AIR-Gruppe an. Am Tag E12.5 wechselten diese Mäuse in die CSE-Gruppe und verblieben dort bis einschließlich des Versuchsendes. Sie werden im Folgenden auch als 3.Trimestertiere oder CS3-Gruppe bezeichnet.

### **5.1.7 Ruhetag**

Nach der Verpaarung und der Gruppenzuteilung erfuhren die Weibchen einen „Ruhetag“ (E1.5), welcher der Stressreduktion und der Steigerung der Implantationschancen potentieller Zygoten dienen sollte.

### **5.1.8 Erfassung des Körpergewichtes**

Die Weibchen wurden ab Tag E-0.5 bis Versuchsende täglich mittels einer Präzisionswaage gewogen. Die Angabe des Gewichtes erfolgte auf eine Nachkommastelle; die Gewichte wurden dokumentiert. Ab dem Zeitpunkt der CS-Exposition erfolgte die Wägung stets vor der Exposition.

### **5.1.9 Tabakrauchexposition**

Ab Tag E2.5 bis einschließlich Tag E17.5 erfolgte täglich Tabakrauchexposition. Bei dem, für die Raucherzeugung verwendeten Gerät, handelte es sich um eine manuell-gesteuerte, modifizierte Rauchmaschine (TE-2 Smoking Machine), welche Hauptstromrauch erzeugte. Das Verhältnis Zigarettenzug zu Luftzufuhr, wurde auf zwei zu vier Sekunden festgesetzt. Es wurden 3R4F-Referenzzigaretten der Universität Kentucky verwendet. Der Zeitrahmen, der für das Abbrennen einer Zigarette veranschlagt wurde, betrug fünf Minuten. Die CSE-Gruppe wurde täglich Hauptstromrauch von zehn Zigaretten ausgesetzt. Das Modell der Hauptstromrauchexposition ist vergleichbar mit Aktivrauchen.

### **5.1.10 Wurf und Tötung**

Ein Teil der trächtig gewordenen Mäuse warf die Jungtiere spontan, bei einem anderen Teil wurde an Tag E18.5 eine Schnittentbindung (Sectio caesarea) durchgeführt. Die Jungtiere wurden von Mitarbeitern der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Susanne Krauss-Etschmann für weitere Versuchsarbeiten verwendet.

Die Tötung nicht-trächtiger, adulter Mäuse sowie die Tötung, nicht weiter-verwendeter, adulter Muttertiere, erfolgte durch zervikale Dislokation bzw. durch Blutentzug in tiefer Narkose, mittels Durchtrennung der Vena cava in Nierenhöhe.

## **5.2 Statistische Auswertung – angewandte Methoden**

Im Versuchsverlauf wurden Daten von 580 Mäusen und deren Nachkommen erhoben. Speziell für diese Studie waren die Gewichtsverläufe der adulten Tiere von besonderem Interesse. Um eine möglichst hohe Fallzahl zu gewährleisten, erfolgte die Auswertung bis einschließlich Tag E18.5; ab diesem Zeitpunkt reduzierte sich aufgrund von Schnittentbindungen die Zahl der trächtigen Mäuse und damit einhergehend die Anzahl der Gewichtsdaten stark. Zudem wurden Informationen zu Geschlecht, Exposition, Trächtigkeit, Wurfgröße, Verpaarungs-, Wurf- und Sectio-Daten erfasst. Der Übersichtlichkeit halber, wurde eine sql-Datenbank eingerichtet und die entsprechenden Daten eingepflegt.

Die Struktur der Datenbank „smaf\_ext“ beruht auf fünf Tabellen. Durch die Verwendung individueller Identifikationsnummern konnten die Tabellen miteinander verknüpft werden.

Zur statistische Auswertung, Erstellung der Tabellen und Graphiken wurden die Programme SPSS 19 (Statistical Package for Social Sciences), Microsoft Excel 2007 und Microsoft Excel 2011 verwendet.

### **5.2.1 Deskriptive Statistik**

Mittels deskriptiver Statistik erfolgte die erste Beschreibung der Stichprobe. Hierfür wurden die Daten in Tabellenform überführt. Die graphische Darstellung erfolgte über Liniendiagramme und Boxplots. Für kategoriale Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten berechnet. Für stetige Variablen wurden die Lage- und Streuungsparameter Minimum, Mittelwert, Median, Maximum und Standardabweichung ausgewiesen.

### **5.2.2 Statistische Tests**

#### 5.2.2.1 Kolmogorov-Smirnov-Test

Im Rahmen jeder Fragestellung, erfolgte eine Überprüfung der Daten auf Normalverteilung mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests. Die Nullhypothese ( $H_0$ ) des Tests lautet, dass die empirische Verteilung mit der theoretischen Normalverteilung übereinstimmt. Das Signifikanzniveau wurde auf fünf Prozent festgelegt. Lag der p-Wert über dem 5%-Signifikanzniveau wurde die Nullhypothese angenommen. Ein p-Wert kleiner 0,05 führte zur Ablehnung der Nullhypothese und damit zur Ablehnung der Normalverteilungsannahme (Weiß 2010, 230-231, Dormann und Kühn 2011, 10-11,65-67).

Entsprechend der Ergebnisse des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurden die zur jeweiligen Fragestellung passenden weiteren statistischen Verfahren ausgewählt; auf eine explizite Darstellung der Ergebnisse der Kolmogorov-Smirnov-Tests wurde verzichtet.

#### 5.2.2.2 Levene-Test

Zur Prüfung der Varianzhomogenität, welche Voraussetzung für den t-Test und für Varianzanalysen ist, wurde der Levene-Test durchgeführt. Nahm der Levene-Test einen p-Wert größer als 0,05 an, konnte die Gleichheit der Varianzen nicht abgelehnt werden; in diesem Fall kam der t-Test für gleiche Varianzen zum Einsatz. Führte der Levene-Test zu einem signifikanten Ergebnis, wurde der t-Test für ungleiche Varianzen eingesetzt (Rudolf und Kuhlisch 2008, 150-152).

Das statistische Vorgehen orientierte sich an den Ergebnissen des jeweiligen Levene-Tests; auf eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse der Levene-Tests wurde verzichtet.

### 5.2.2.3 T-Test für zwei unabhängige Stichproben

Zur Erfassung von Mittelwertunterschieden metrischer, normalverteilter Variablen wurde der t-Test für zwei unabhängige Stichproben verwendet. Neben der Gültigkeit der Normalverteilung, setzt dieser Test Varianzhomogenität voraus. Null- und Alternativhypothese lauten:

- $H_0$ : Es besteht kein Mittelwertunterschied hinsichtlich des betrachteten Merkmals zwischen Gruppe A und Gruppe B.
- $H_1$ : Es besteht ein Mittelwertunterschied hinsichtlich des betrachteten Merkmals zwischen Gruppe A und Gruppe B.

Nimmt der p-Wert eine Zahl kleiner 0,05 an, so muss die Nullhypothese verworfen werden (Weiß 2010, 199-200, Rumsey 2013, 179-180).

### 5.2.2.4 Mann-Whitney-U-Test

Zur Berechnung von Median-/Lageunterschieden nicht normalverteilter Variablen wurde, als Alternative zum t-Test, der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Die Hypothesen werden hier entsprechend derjenigen des t-Testes formuliert. Das Signifikanzniveau wurde auch hier auf 0,05 festgesetzt (Weiß 2010, 208-210, Rumsey 2013, 305-314).

Die Studiauswertung verlangte im Rahmen aller Fragestellungen – auf Grund der Verletzung der Normalverteilungsannahme - sowohl die Durchführung des t- als auch Mann-Whitney-U-Tests. Der Ergebnisteil dieser Arbeit beschränkt sich aus Übersichtlichkeitsgründen auf die Darstellung der Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests, da t-Test und Mann-Whitney-U-Test für sämtliche normalverteilten Zielgrößen übereinstimmende Ergebnisse liefern.

### 5.2.2.5 Einfaktorielle ANOVA und multiples Testen

Die ANOVA (Analysis of Variance) stellt ein statistisches Verfahren zur Varianzanalyse dar. Mit der ANOVA können Mittelwerte von mehr als zwei Stichproben miteinander verglichen werden. Dazu müssen drei Bedingungen erfüllt sein:

- Unabhängigkeit der Stichproben
- Normalverteilung der Stichprobendaten
- Varianzgleichheit

Dabei wird durch das ANOVA-Verfahren die Nullhypothese der Mittelwertgleichheit geprüft. Ist der p-Wert kleiner als das Signifikanzniveau (5%) unterscheiden sich mindestens die Mittelwerte zweier Gruppen signifikant voneinander. Die ANOVA-Methode ist in der Lage globale Aussagen über das Vorhandensein von Mittelwertunterschieden zu treffen. Welche Mittelwerte sich im Detail voneinander unterscheiden wird über Post-hoc-Tests geprüft. Dieses multiple Testen birgt das Risiko einer Kumulierung des alpha-Fehlers. Deshalb werden die p-Werte, der im Nachhinein (post-hoc) durchgeführten t-Tests, mit dem Bonferroni-Verfahren adjustiert. Das Signifikanzniveau wurde auf fünf Prozent festgesetzt (Weiß 2010, 190, 213-215, Rumsey 2013, 39-41, 181-192, 195-197).

#### 5.2.2.6 Kruskal-Wallis-Test

Der Kruskal-Wallis-Test ermöglicht den Vergleich von mehr als zwei unverbundenen Stichproben hinsichtlich einer quantitativen Zielgröße. Sollten Stichprobendaten nicht normalverteilt sein, stellt dieser nicht-parametrische Test eine Alternative zur einfaktoriellen ANOVA dar. Werden dabei Median-/Lageunterschiede festgestellt, können zur Analyse der bivariaten Unterschiede Post-hoc-Tests durchgeführt werden. Das Signifikanzniveau wurde auf fünf Prozent festgesetzt (Weiß 2010, 213-215).

#### 5.2.2.7 Chi<sup>2</sup>-Tests auf Unabhängigkeit

Mittels Chi<sup>2</sup>-Tests können qualitative Variablen mit Hilfe von Kreuztabellen auf Unabhängigkeit voneinander getestet werden.

- H<sub>0</sub>: Die beiden Merkmale A und B sind statistisch unabhängig.
- H<sub>1</sub>: Die beiden Merkmale A und B sind statistisch abhängig.

Bei einem p-Wert größer oder gleich 0,05 kann die Nullhypothese nicht verworfen werden (Weiß 2010, 219-223, Rumsey 2013, 45-47).

#### 5.2.2.8 „Fishers exakter Test“

„Fishers exakter Test“ kann als Alternative zum Chi<sup>2</sup>-Test berechnet werden, falls die Approximation der Chi<sup>2</sup>-Verteilung nicht greift. In der vorliegenden Arbeit wird „Fishers exakter Test“ nur für 2x2-Kreuztabellen durchgeführt (Weiß 2010, 235-236).

### **5.2.3 Einfache lineare Regression**

Um die Relevanz der Lageunterschiede abzuklären werden statistische Tests verwendet. Dabei werden ausschließlich vorhandene Unterschiede aufgedeckt, allerdings können derartige Tests kein Assoziationsmaß liefern, um die Stärke eines Zusammenhangs zu

quantifiziert. Hierzu kann eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt werden. Die allgemeine Formel der Regressionsgeraden lautet:

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_i$$

*Formel 1: Formel der linearen Regressionsgeraden:  $y_i$  = Prognosewert der abhängigen Variablen,  $\beta_0$  = Regressionskonstante,  $\beta_1$  = Regressionskoeffizient,  $x_i$  = Wert der unabhängigen Variablen (mod. n. Weiß 2010, 89)*

Die Regressionskonstante  $\beta_0$  gibt an, bei welchem Wert die Regressionsgerade die y-Achse schneidet. Sie verschiebt die Regressionsgerade in vertikaler Richtung. Der Regressionskoeffizient  $\beta_1$  beschreibt die Steigung der Geraden. Ist der Zusammenhang der unabhängigen und der abhängigen Variablen gleichsinnig, nimmt der Wert des Regressionskoeffizienten  $\beta_1$  einen positiven Wert an; die Steigung der Regressionsgeraden ist positiv. Umgekehrtes gilt bei gegensinnigem Zusammenhang zwischen unabhängiger und abhängiger Variable (Weiß 2010, 88-93).

Die Durchführung der linearen Regression setzt eine stetige Zielgröße voraus. Das lineare Regressionsmodell nimmt unter anderem die Normalverteilung der Störgrößen an.

Normalerweise müssen für dieses Verfahren sowohl abhängige als auch unabhängige Variable metrisch skaliert sein. Jedoch besteht die Möglichkeit kategoriale Merkmale durch Dummy-Variablen zu ersetzen und so in die Regressionsanalyse einfließen zu lassen. Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein lineares Regressionsmodell gerechnet, welches eine dichotome unabhängige Variable enthält. Dabei wurde der Referenzkategorie „Ausprägung liegt nicht vor“ der Wert 0 zugewiesen; die Kodierung von „Ausprägung liegt vor“ entsprach dem Wert 1 (Weiß 2010, 28-29, 88-93, 215, Rumsey 2013, 87-104).

Werden bei der linearen Regression Dummy-Variablen aufgenommen, muss die Interpretation der Ergebnisse modifiziert werden. Die Regressionskonstante  $\beta_0$  gibt den Mittelwert der Referenzgruppe („Ausprägung liegt nicht vor“) an. Der Regressionskoeffizienten  $\beta_1$  quantifiziert den Unterschied zur Referenzgruppe bei vorliegender Ausprägung der unabhängigen Variablen. Es werden sowohl nicht-standardisierte, als auch standardisierte Koeffizienten berechnet. Mit Hilfe der nicht-standardisierten Regressionskoeffizienten wird die Regressionsgleichung gebildet. Die standardisierten Regressionskoeffizienten eignen sich, wenn bei Vorhandensein mehrerer Prädiktoren deren Gewichtung verglichen werden soll. Bei der einfachen linearen Regression entspricht der Wert der standardisierten Koeffizienten dem Wert des

Korrelationskoeffizienten  $R$ . Der Korrelationskoeffizient  $R$  ist ein Maß für den Zusammenhang der abhängigen und der unabhängigen Variablen:

- $R = -1$  : perfekter negativer linearer Zusammenhang zwischen abhängiger und unabhängiger Variable.
- $R = 0$  : Nullkorrelation
- $R = +1$  : perfekter positiver linearer Zusammenhang zwischen abhängiger und unabhängiger Variable.

Der t-Test wird als Prüfgröße für die Signifikanz der Regressionskoeffizienten genutzt. Dabei wurde das Signifikanzniveau auf fünf Prozent festgesetzt (Weiß 2010, 80-87, Brosius 2011, 541-574).

Um die Güte des linearen Regressionsmodells zu beurteilen, wird das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  verwendet. Das Bestimmtheitsmaß ist der Anteil der Varianz der abhängigen Variablen, welcher durch das Modell erklärt werden kann. Das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  nimmt Werte zwischen 0 und 1 an. Nahe bei Null liegende Werte deuten auf eine schlechte Modellgüte, nahe bei Eins liegende Werte auf eine gute Modellanpassung hin (Rumsey 2013, 132-133).

#### 5.2.4 Binäre logistische Regression

Statistische Tests dienen der Prüfung von Hypothesen und treffen Aussagen über deren Signifikanz. Jedoch sind statistische Tests dahingehend limitiert, als dass sie kein Assoziationsmaß liefern, um die Stärke eines Zusammenhangs zu quantifiziert. Deshalb wurden in den Kapiteln 6.3 und 6.5 zusätzlich - da hier eine binäre Zielgröße (Trächtigkeit: ja/nein) vorlag - logistische Regressionen durchgeführt. Dieses multiple Verfahren ermöglicht die Berechnung der Eintrittswahrscheinlichkeit eines bestimmten Endereignisses unter Berücksichtigung mehrerer Prädiktoren (Weiß 2010, 236-238, 274-275).

Die binäre Zielvariable  $y_i$  wird 0/1-kodiert. Die allgemeine Formel des logistischen Regressionsmodells lautet:

$$P ( y_i = 1 | x_{i1}, \dots, x_{ik} ) = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_k x_{ik}}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_k x_{ik}}}$$

*Formel 2: Formel der binären logistischen Regression:  $P (y_i=1 | x_{i1}, \dots, x_{ik})$ = Eintrittswahrscheinlichkeit für das 1-kodierte Ereignis der abhängigen Variablen  $y_i$  bedingt auf die unabhängigen Variablen  $x$ ,  $\beta_0$  = Regressionskonstante,  $\beta_k$  = Regressionskoeffizient,  $x_{ik}$  = Ausprägung der unabhängigen Variablen (mod. nach (Weiß 2010, 237))*

Die Regressionsmodelle dieser Arbeit geben die Eintrittswahrscheinlichkeit  $P(y_i=1 | x_{i1}, \dots, x_{ik})$  für das Vorliegen einer Trächtigkeit an. Die Eintrittswahrscheinlichkeit  $P(y_i=1 | x_{i1}, \dots, x_{ik})$  nimmt Werte zwischen 0 und 1 an. Liegt die errechnete Eintrittswahrscheinlichkeit für eine trüchtige Maus über dem Trennwert 0,5, wird sie durch das Modell korrekt der Gruppe der trüchtigen Mäuse zugeordnet.

Unter Verwendung der Maximum-Likelihood-Methode wurden, auf Basis der Stichprobendaten, die Regressionskoeffizienten geschätzt. Dieses Verfahren bestimmt die Koeffizienten  $\beta$  auf jene Art, dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der vorhandenen Stichprobendaten maximal ist.

Der Parameter  $\beta_0$  bestimmt die horizontale Verschiebung der Regressionsfunktion. Die Größe der Koeffizienten  $\beta_k$  weisen auf das Steigungsverhalten der Regressionskurve hin. Die Vorzeichen der Koeffizienten  $\beta_k$  informieren über Verlauf der Regressionskurve. So bedeutet ein positives Vorzeichen, dass mit zunehmendem Wert der unabhängigen Variablen die Eintrittswahrscheinlichkeit  $P(y_i=1 | x_{i1}, \dots, x_{ik})$  zunimmt; gegenteiliges gilt für ein negatives Vorzeichen.

Die Wald-Statistik wurde als Prüfgröße für die Signifikanz der Koeffizienten genutzt. Dabei wurde das Signifikanzniveau auf fünf Prozent festgesetzt.

Um den Zusammenhang der abhängigen und der unabhängigen Variablen zu beschreiben, wurden Effektkoeffizienten  $exp(\beta_k)$  berechnet. Diese Effektkoeffizienten werden auch als Odds Ratio (OR) bezeichnet. Für jeden Prädiktor wurde die zugehörige Odds Ratio mit Konfidenzintervall berechnet. Effektkoeffizienten nehmen Werte im Bereich 0 bis  $+\infty$  an:

- $OR > 1$ : Chancen (Odds) des Eintretens eines Endereignisses steigt.
- $OR = 1$ : Chancen (Odds) des Eintretens eines Endereignisses bleibt gleich.
- $OR < 1$ : Chancen (Odds) des Eintretens eines Endereignisses sinkt.

Das Chancenverhältnis ist nicht nur in der Lage Aussagen darüber zu treffen, welche Population die besseren Chancen hat, es gibt außerdem an, um wie viel besser diese Chancen sind (Fahrmeir, Künstler, et al. 2007, 119-121, Fahrmeir, Kneib, et al. 2009, 189-194, 198-201, Weiß 2010, 50-51, 236-237, 274-275, Rumsey 2013, 167-176).

Zur Evaluation der logistischen Modellschätzung wurde auf die Likelihood-Funktion und Pseudo-Bestimmtheitsmaße zurückgegriffen.

Die Anpassungsgüte des Regressionsmodells wurde mit Hilfe der Likelihood-Funktion bestimmt. Dabei ergibt sich der 2-Log-Likelihood-Anfangswert aus dem logistischen Regressionsmodell, welches nur die Regressionskonstanten  $\beta_0$  berücksichtigt. Nach

Aufnahme unabhängiger Variablen, wird für das Regressionsmodell erneut der 2-Log-Likelihood-Wert berechnet. Eine Abnahme des 2-Log-Likelihood-Wertes gegenüber dem Anfangswert spricht für eine Verbesserung der Anpassungsgüte.

Die Modellgüte wurde anhand der Pseudo-Bestimmtheitsmaße Cox&Snell- $R^2$  und Nagelkerkes- $R^2$  geprüft. Da es sich bei Nagelkerkes- $R^2$  um eine Modifikation des Cox&Snell- $R^2$  handelt, wurde in dieser Arbeit die Modellgüte mit Hilfe des Nagelkerkes- $R^2$  beurteilt. Nagelkerkes- $R^2$  gibt an, welcher Anteil der Varianz der abhängigen Variablen durch den Einfluss unabhängiger Variablen erklärt werden kann. Dabei gilt:

- Nagelkerkes- $R^2 > 0,2$ : akzeptabel
- Nagelkerkes- $R^2 > 0,4$ : gut
- Nagelkerkes- $R^2 > 0,5$ : sehr gut

Eine weitere Möglichkeit die Modellgüte zu beurteilen, bieten Klassifizierungstabellen. Diese bilden die Grundlage für die Berechnung der Sensitivität und Spezifität des Vorhersagemodells (Raithel 2006, 174-177).

## 6 Ergebnisse

### 6.1 Beschreibung der Stichprobe

#### 6.1.1 Verpaarungsgruppen

Im Rahmen dieser Studie wurden Daten von 13 Verpaarungsgruppen ausgewertet. Die Anzahl der Mäuse pro Verpaarungsgruppe lag zwischen 24 und 48 Tieren. Die mittlere Anzahl der Mäuse pro Verpaarungsgruppe betrug 45 Tiere. Insgesamt lagen Daten 580 adulter Versuchstiere vor.

*Tabelle 3: Beschreibung der Verpaarungsgruppen mit Angabe absoluter (Häufigkeit) und relativer (Prozent) Häufigkeiten sowie kumulierter Prozente.*

Verpaarungsrunde		Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Gültig	<b>3</b>	24	4,1	4,1
	<b>4</b>	48	8,3	12,4
	<b>5</b>	48	8,3	20,7
	<b>7</b>	48	8,3	29,0
	<b>8</b>	48	8,3	37,2
	<b>9</b>	48	8,3	45,5
	<b>10</b>	48	8,3	53,8
	<b>11</b>	48	8,3	62,1
	<b>12</b>	48	8,3	70,3
	<b>13</b>	48	8,3	78,6
	<b>14</b>	28	4,8	83,4
	<b>15</b>	48	8,3	91,7
	<b>16</b>	48	8,3	100,0
	<b>Gesamt</b>	580	100,0	

Die Daten der Verpaarungsgruppen eins, zwei und sechs wurden in die Auswertung nicht mit einbezogen, da in diesen Fällen abweichende Versuchsbedingungen vorlagen.

#### 6.1.2 Umfang der Experimental- und Kontrollgruppe

In die Berechnungen flossen Daten 580 adulter Mäuse ein. Dabei umfasste die AIR-Gruppe 289 Tiere (49,8%), der CSE-Gruppe gehörten 291 Tiere (50,2%) an.

Tabelle 4: Beschreibung der Expositionsgruppen mit Angabe absoluter (Häufigkeit) und relativer (Prozent) Häufigkeiten sowie kumulierter Prozente.

Expositionsgruppe		Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Gültig	<b>AIR</b>	289	49,8	49,8
	<b>CS</b>	291	50,2	100,0
	<b>Gesamt</b>	580	100,0	

Zuvor bereits erwähnte CS3-Tiere (3. Trimestertiere) wurden gesondert gehandhabt. Diese neun Tiere wurden bis einschließlich Tag E11.5 als AIR-Gruppen-zugehörig betrachtet. Ab Tag E12.5 wurden die Daten dieser Mäuse aus weiteren Berechnungen ausgeschlossen. Ähnlich wurde mit einem CSE-Tier der 8. Verpaarungsgruppe verfahren, welches nur bis Tag E16.5 Tabakrauchexposition erfuhr. Die Daten dieses trächtigen Tieres wurden nur bis Tag E16.5 in die Berechnungen einbezogen.

### 6.1.3 Trächtigkeitsstatus

Von 580 Mäusen wurden 67 trächtig, das entspricht 11,6 Prozent. 513 Mäuse (88,4%) wurden nicht trächtig.

Tabelle 5: Beschreibung des Trächtigkeitsstatus mit Angabe absoluter (Häufigkeit) und relativer (Prozent) Häufigkeiten sowie kumulierter Prozente.

Trächtigkeitsstatus		Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Gültig	<b>nicht-trächtig</b>	513	88,4	88,4
	<b>trächtig</b>	67	11,6	100,0
	<b>Gesamt</b>	580	100,0	

### 6.1.4 Abhängigkeit zwischen Trächtigkeitsstatus und der Expositionsform

37 der 289 Tiere der AIR-Gruppe wurden trächtig; dies entspricht 12,8 Prozent. In der CS-Gruppe wurden von insgesamt 291 Tieren 30 trächtig; das entspricht 10,3 Prozent. Bezogen auf 580 adulte Tiere, wurden aus der AIR-Gruppe 6,4 Prozent und aus der CS-Gruppe 5,2 Prozent trächtig.

Tabelle 6: Kreuztabelle: Trächtigkeitsstatus \* Expositionsgruppe. Angabe relativer Häufigkeiten bezogen sowohl auf den gesamten Stichprobenumfang als auch auf die jeweilige Expositionsgruppe.

Kreuztabelle: Trächtigkeitsstatus * Expositionsgruppe					
			Expositionsgruppe		Gesamt
			AIR	CS	
Trächtigkeitsstatus	nicht-trächtig	Anzahl	252	261	513
		% innerhalb der Expositionsgruppe	87,20%	89,69%	88,45%
		% der Gesamtzahl	43,45%	45,00%	88,45%
	trächtig	Anzahl	37	30	67
		% innerhalb der Expositionsgruppe	12,80%	10,31%	11,55%
		% der Gesamtzahl	6,38%	5,17%	11,55%
Gesamt		Anzahl	289	291	580
		% innerhalb der Expositionsgruppe	100,00%	100,00%	100,00%
		% der Gesamtzahl	49,83%	50,17%	100,00%

Der „exakte Test nach Fisher“ ergab einen p-Wert von 0,366. Der p-Wert war größer als das 5%-Signifikanzniveau. Dementsprechend konnte keine Abhängigkeit zwischen dem Trächtigkeitsstatus und der Gruppenzugehörigkeit (AIR/CS) nachgewiesen werden. Dies entsprach den Erwartungen, da die Verpaarung vor Beginn der Rauchexposition stattfand.

### 6.1.5 „plug check“

Der „plug check“, als Verfahren zur Überprüfung einer stattgehabten Kopulation, wurde an insgesamt 510 Tieren durchgeführt. Für 64 Tiere erbrachte der „plug check“ ein positives Ergebnis, 29 dieser Tiere wurden trächtig. Dies entspricht einem positiven prädiktiven Wert von 45,3 Prozent.

29 der 61 trächtigen Tiere wiesen einen positiven „plug check“ auf; dies ergibt eine relative Häufigkeit von 47,5 Prozent. Dementsprechend fiel für 52,5 Prozent der tatsächlich trächtigen Tiere der Test negativ aus.

Tabelle 7: Kreuztabelle: Trächtigkeitsstatus \* plug check

Kreuztabelle: Trächtigkeitsstatus * plug check				
		plug check		Gesamt
		positive	negative	
Trächtigkeitsstatus	trächtig	29	32	61
	nicht-trächtig	35	414	449
Gesamt		64	446	510

## 6.1.6 Beschreibung der Gewichtsentwicklung

### 6.1.6.1 Allgemeine Gewichtsentwicklung

Es wurden Lage- und Streuungsparameter der Gewichtsdaten der 580 adulten Mäuse für jeden Zeitpunkt berechnet (vgl. Anhang Tabelle A).

In nachfolgendem Liniendiagramm wird die allgemeine mittlere Gewichtsentwicklung der Versuchstiere graphisch dargestellt.

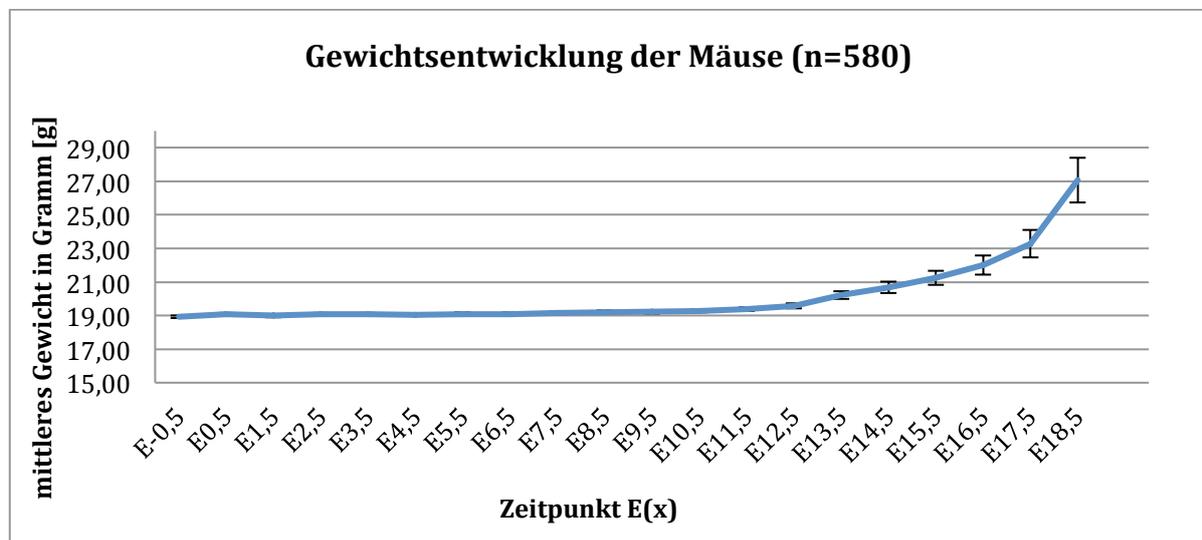


Abbildung 2: Gewichtsentwicklung [g] der Mäuse: Liniendiagramm mit Fehlerbalken [95%-Konfidenzintervall]

Zu Versuchsbeginn (E-0.5) lag das Gewicht im Mittel bei 18,9 Gramm. An Tag E18.5 belief sich das Gewicht durchschnittlich auf 27,1 Gramm.

Die Vermutung liegt nahe, dass der Anstieg des Gewichtes im Verlauf durch trächtige Tiere beeinflusst wird. Ein eventuell vorliegender Einfluss der Tabakrauchexposition auf die Gewichtsentwicklung wurde zunächst nicht berücksichtigt.

#### 6.1.6.2 Gewichtsentwicklung in Abhängigkeit vom Trächtigkeitsstatus

Es erfolgte eine separate Betrachtung der Gewichtsentwicklung trächtiger und nicht-trächtiger Tiere. Es wurden Lage- und Streuungsparameter berechnet und in Tabellenform dargestellt (vgl. Anhang Tabelle B). An dieser Stelle wird zur Veranschaulichung der Gewichtsentwicklung ein Liniendiagramm gezeigt.

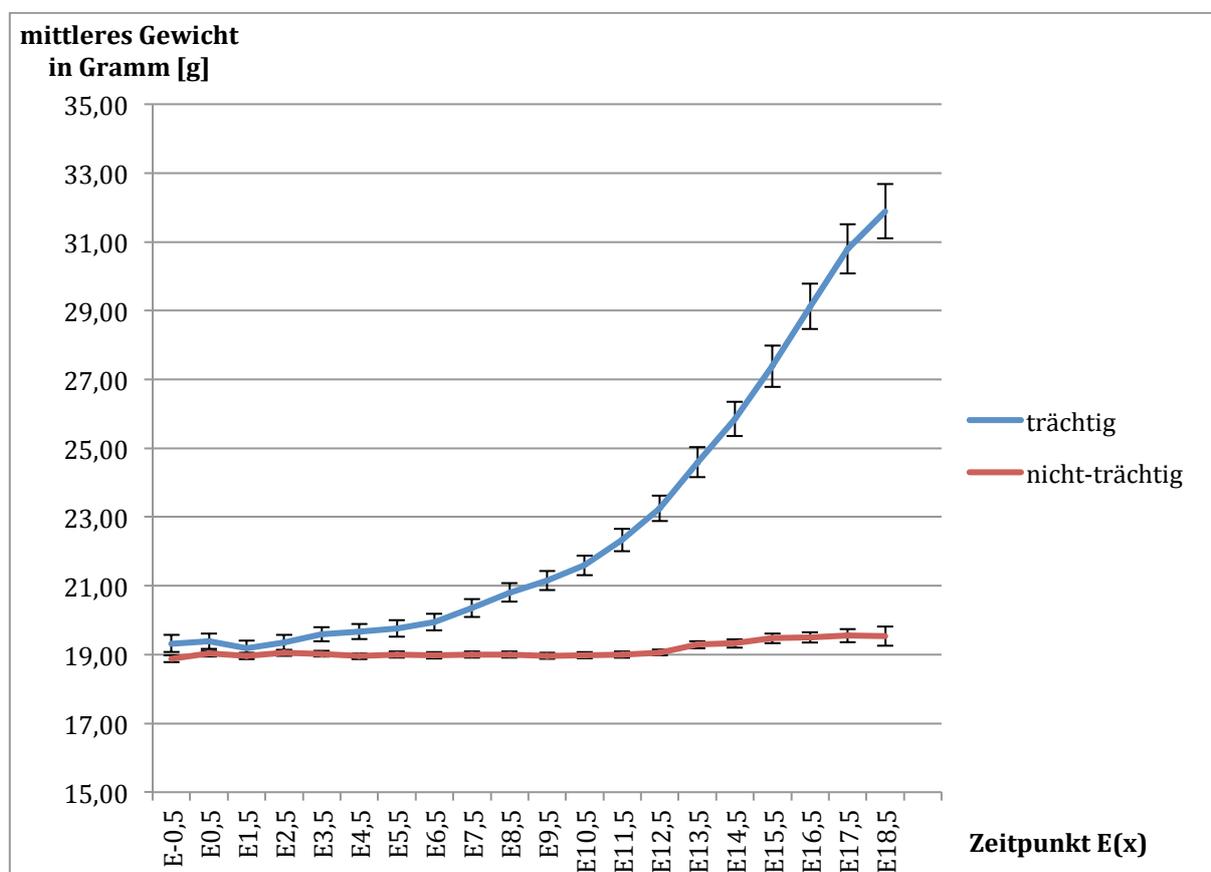


Abbildung 3: Gewichtsentwicklung [g] der Mäuse in Abhängigkeit vom Trächtigkeitsstatus: Liniendiagramm mit Fehlerbalken [95%-Konfidenzintervall]

Zu Versuchsbeginn (E-0.5) lag das mittlere Gewicht der trächtigen Tiere bei 19,3 Gramm, das der nicht-trächtigen Tiere bei 18,9 Gramm. An Tag E18.5 belief sich das Gewicht der trächtigen Tiere durchschnittlich auf 31,9 Gramm, das der nicht-trächtigen Tiere auf 19,5 Gramm.

Trächtige Tiere nahmen erwartungsgemäß stärker an Gewicht zu, als nicht-trächtige Tiere. Abbildung 3 ließ tendenziell erkennen, dass sich das Gewicht trächtiger und nicht-trächtiger Tiere bereits zu Versuchsbeginn unterschied; auf diese Beobachtung wird in Kapitel 6.3 näher eingegangen und diese wird bei allen Berechnungen berücksichtigt.

Interessant war die Frage, ob sich die Gewichtsentwicklung trächtiger und nicht-trächtiger Tiere in Abhängigkeit von der Expositionsgruppenzugehörigkeit unterschied.

### 6.1.6.3 Gewichtsentwicklung in Abhängigkeit vom Trächtigkeitsstatus und der Exposition

Der nächste Schritt bestand darin, die Gewichtsentwicklung trächtiger und nicht-trächtiger Tiere getrennt nach Expositionsgruppenzugehörigkeit zu betrachten. Auch hier wurden Lage- und Streuungsparameter berechnet und in Tabellenform dargestellt (vgl. Anhang Tabelle C). An dieser Stelle wird zur Darstellung der Gewichtsentwicklung ein Liniendiagramm gezeigt.

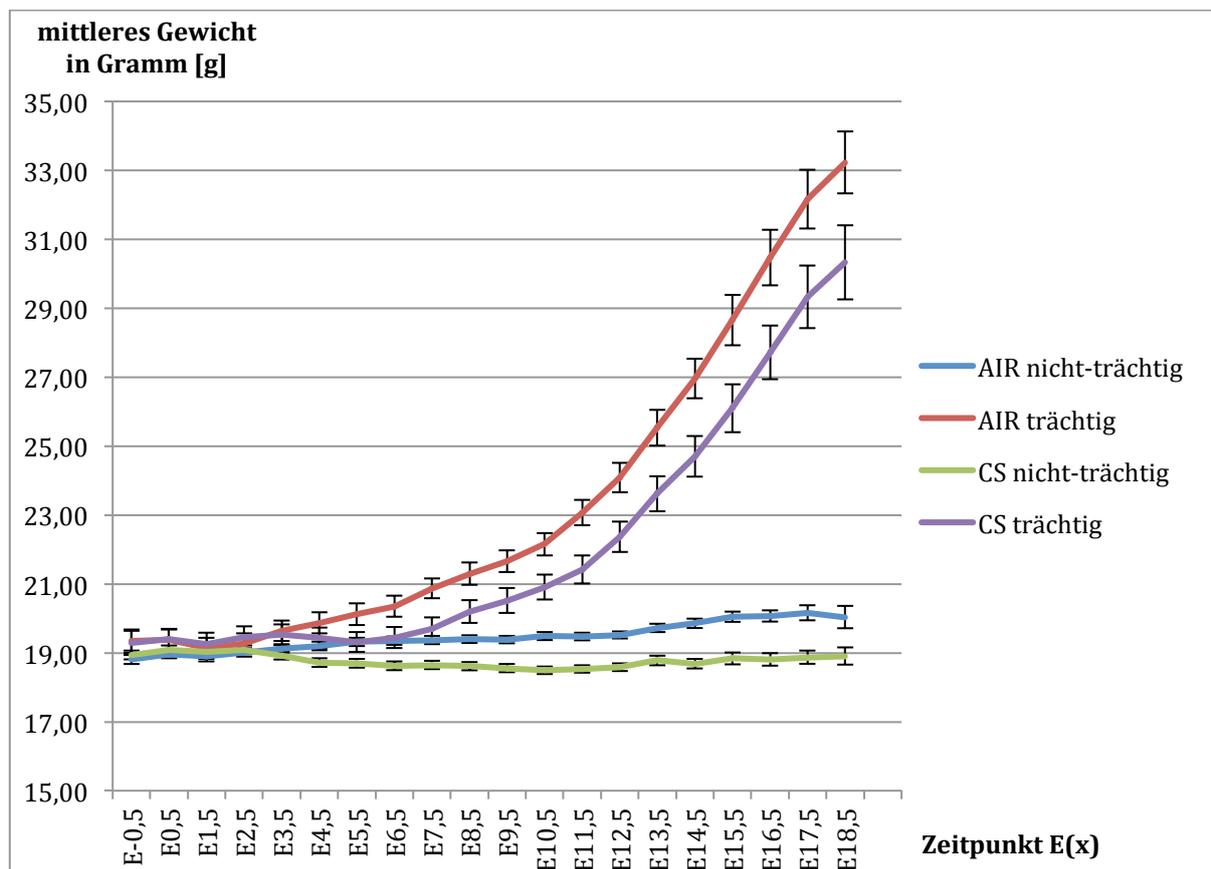


Abbildung 4: Gewichtsentwicklung [g] der Mäuse in Abhängigkeit vom Trächtigkeitsstatus und von der Exposition: Liniendiagramm mit Fehlerbalken [95%-Konfidenzintervall]

Nicht-trächtige AIR- und CS-Mäuse wogen zu Versuchsbeginn (E-0.5) im Mittel 18,8 bzw. 18,9 Gramm. An Tag E12.5 wogen nicht-trächtige AIR-Tiere durchschnittlich 19,5 Gramm;

nicht-trächtige CS-Tiere wogen 18,6 Gramm. Zu Versuchsende (E18.5) brachten es nicht-trächtige AIR-Tiere auf ein mittleres Gewicht von 20,0 Gramm; nicht-trächtige CS-Tiere wogen zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich 18,9 Gramm.

Trächtige AIR- und CS-Mäuse wiesen zu Versuchsbeginn E-0.5 im Mittel jeweils ein Gewicht von 19,3 Gramm auf. An Tag E12.5 wogen trächtige AIR-Tiere durchschnittlich 24,1 Gramm; trächtige CS-Tiere wogen 22,4 Gramm. An Tag E18.5 lag das mittlere Gewicht trächtiger AIR- und CS-Tiere bei 33,2 bzw. 30,3 Gramm.

Es war zu beobachten, dass trächtige AIR-Tiere während des Versuchs stärker an Gewicht zunahmen als trächtige CS-Tiere. Nicht-trächtige CS-Tiere verloren an Gewicht und wiesen ein geringeres Gewicht als Kontrolltiere auf.

#### 6.1.6.4 Definition des Zeitpunktes E0

Die allgemeine deskriptive Statistik deutete bereits an, dass die Mäuse sich hinsichtlich des Gewichtes zu Versuchsbeginn unterschieden; das Gewicht zu diesem Zeitpunkt wird im Folgenden als Ausgangsgewicht bezeichnet. Dementsprechend musste den Berechnungen, um differente Ausgangsgewichte zu berücksichtigen, die Gewichtsveränderung von Zeitpunkt E0 zu Zeitpunkt E(x) zu Grunde gelegt werden.

Als Ausgangsgewicht wurde das Gewicht zum Zeitpunkt E0 definiert: Lagen sowohl zum Zeitpunkt E-0.5 als auch E0.5, Gewichtsdaten vor, wurde der Mittelwert der beiden Messungen berechnet und als Gewicht zum Zeitpunkt der potentielle Befruchtung (E0) festgelegt. Lagen ausschließlich zum Zeitpunkt E-0.5 oder E0.5 Messwerte vor, so wurde der jeweilige Wert als Schätzer für das Gewicht zum Zeitpunkt E0 gewählt.

Dies erlaubte eine möglichst exakte Näherung des Gewichts zum potentiellen Befruchtungszeitpunkt. Auf diese Weise war es zudem möglich, eine maximale Anzahl an Mäusen in die Studiauswertung aufzunehmen.

## 6.2 Effekt der Rauchexposition auf die Gewichtsentwicklung

### 6.2.1 **Einfluss der Rauchexposition auf die Gewichtsentwicklung nicht-trächtiger Tiere**

Diese Fragestellung untersucht die Auswirkung der Tabakrauchexposition auf die Gewichtsentwicklung nicht-trächtiger Mäuse.

In einem ersten Schritt wurde eine deskriptive Statistik erstellt. Zur Klärung der Frage, ob sich CSE- und Kontrollgruppe hinsichtlich der Gewichtsveränderung signifikant

unterschieden, wurden im Anschluss statistische Tests verwendet. In einem letzten Schritt, wurde mittels linearer Regressionsmodelle untersucht, ob die Art der Exposition signifikanten Einfluss auf die Gewichtsentwicklung hatte und inwieweit dieser zu quantifizieren war.

### 6.2.1.1 Deskriptive Statistik

Im Rahmen dieser Fragestellung wurde ausschließlich die Gewichtsveränderung nicht-trächtiger Tiere betrachtet. Differenziert wurde hinsichtlich der Art der Exposition. In einem ersten Schritt wurden Lage- und Streuungsparameter der mittleren Gewichtsveränderung  $\Delta E(y)$  von Zeitpunkt E0 zu Zeitpunkt E(x) berechnet (vgl. Anhang Tabelle D).

In nachfolgendem Liniendiagramm wird die allgemeine mittlere Gewichtsveränderung der Versuchstiere graphisch dargestellt.

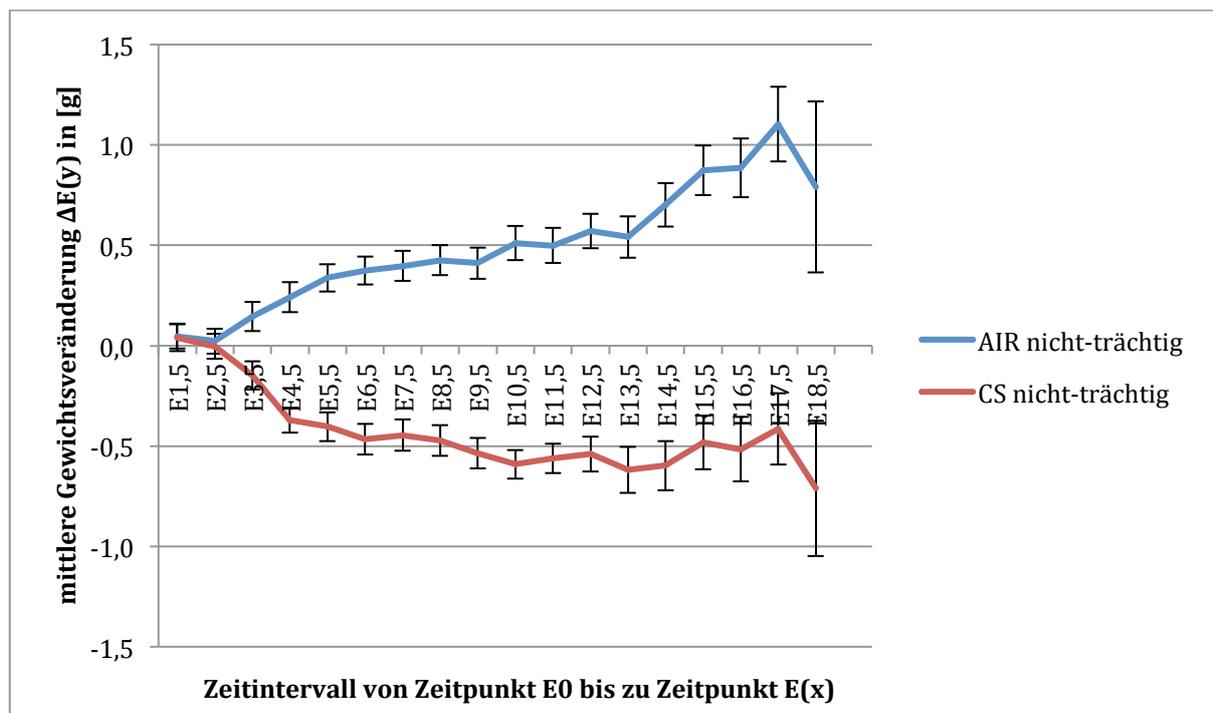


Abbildung 5: mittlere Gewichtsveränderung [g] nicht-trächtiger Tiere jeweils von Zeitpunkt E0 zu Zeitpunkt E(x) in Abhängigkeit der Exposition: Liniendiagramm mit Fehlerbalken [95%-Konfidenzintervall]

Kontrolltiere zeigten während des Versuchszeitraums eine Gewichtsveränderung in positive Richtung, wohingegen Tabakrauch-exponierte Tiere zu einer negativen Gewichtsveränderung tendierten.

An Tag E10.5 wogen nicht-trächtige Tiere der AIR-Gruppe (n=248) im Mittel 0,51 Gramm mehr, diejenigen der CS-Gruppe (n=255) im Durchschnitt 0,59 Gramm weniger als an Tag E0.

An Tag E18.5 wogen nicht-trächtige AIR-Tiere (n=18) durchschnittlich 0,79 Gramm mehr als an Tag E0. Nicht-trächtige CSE-Tiere (n=15) verloren im Mittel von Tag E0 zu Tag E18.5 0,71 Gramm an Gewicht.

#### 6.2.1.2 Mann-Whitney-U-Test

Für den Gruppenvergleich der mittleren Gewichtsveränderungen  $\Delta E1.5$ ,  $\Delta E2.5$ ,  $\Delta E3.5$ ,  $\Delta E4.5$ ,  $\Delta E5.5$ ,  $\Delta E6.5$ ,  $\Delta E7.5$ ,  $\Delta E8.5$ ,  $\Delta E9.5$ ,  $\Delta E10.5$ ,  $\Delta E11.5$ ,  $\Delta E12.5$ ,  $\Delta E13.5$ ,  $\Delta E14.5$ ,  $\Delta E15.5$ ,  $\Delta E16.5$ ,  $\Delta E17.5$  und  $\Delta E18.5$  wurden Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt.

An den Tagen E1.5 und E2.5 unterschieden sich die mittleren Gewichtsveränderungen der nicht-trächtigen AIR-Mäuse nicht signifikant von denjenigen der nicht-trächtigen CS-Mäuse.

Für jeden anderen Variablenwert ergab der Mann-Whitney-U-Test einen p-Wert kleiner dem 5%-Signifikanzniveau (p-Wert= 0,00). Die mittleren Gewichtsveränderungen  $\Delta E3.5$ ,  $\Delta E4.5$ ,  $\Delta E5.5$ ,  $\Delta E6.5$ ,  $\Delta E7.5$ ,  $\Delta E8.5$ ,  $\Delta E9.5$ ,  $\Delta E10.5$ ,  $\Delta E11.5$ ,  $\Delta E12.5$ ,  $\Delta E13.5$ ,  $\Delta E14.5$ ,  $\Delta E15.5$ ,  $\Delta E16.5$ ,  $\Delta E17.5$  und  $\Delta E18.5$  der nicht-trächtigen Mäuse unterschieden sich signifikant zwischen AIR- und CS-Gruppe.

#### 6.2.1.3 Lineares Regressionsmodell

##### a. Kodierung der Einflussgröße „Expositionsgruppe“

Die Berechnung des linearen Regressionsmodells erforderte eine Dummy-Kodierung der unabhängigen Variable „Expositionsgruppe“. Der CSE-Gruppe wurde der Wert 1 zugewiesen, der AIR-Gruppe der Wert 0. Die abhängige Variable bildete die Gewichtsveränderung  $\Delta E(y)$ .

##### b. Regressionsgleichung

Die Regressionsgleichung, angepasst an diese Fragestellung, lautet:

$$\Delta \text{Gewicht} = \beta_0 + \beta_{\text{Expo}} x_{\text{Expo}}$$

*Formel 3: Formel der linearen Regressionsgeraden:  $\Delta$  Gewicht = Prognosewert der Gewichtsveränderung in [g],  $\beta_0$  = Regressionskonstante,  $\beta_{\text{Expo}}$  = Regressionskoeffizient der Expositionsgruppe,  $x_{\text{Expo}}$  = Expositionsgruppe (AIR = 0; CS = 1)*

## c. Modell zum Zeitpunkt E1.5

Der Regressionskoeffizient der Expositionsgruppe beträgt -0,009. Der p-Wert nimmt den Wert 0,857 an. Der Effekt der Exposition auf die Gewichtsveränderung von Tag E0 zu Tag E1.5 ist nicht signifikant.

Tabelle 8: E1.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung nicht-trächtiger Tiere

Koeffizienten						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
E1.5	<u>Konstante</u>	,048	,034		1,420	,156
	<u>Expositionsgruppe</u>	-,009	,047	-,009	-,180	,857

## d. Modell zum Zeitpunkt E2.5

Der Regressionskoeffizient der Expositionsgruppe beträgt -0,026. Der p-Wert nimmt den Wert 0,557 an. Der Effekt der Exposition auf die Gewichtsveränderung von Tag E0 zu Tag E2.5 ist nicht signifikant.

Tabelle 9: E2.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung nicht-trächtiger Tiere

Koeffizienten						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
E2.5	<u>Konstante</u>	,023	,032		,721	,472
	<u>Expositionsgruppe</u>	-,026	,045	-,026	-,588	,557

## e. Modell zum Zeitpunkt E3.5

Der Regressionskoeffizient der Expositionsgruppe beträgt -0,293 und ist signifikant von Null verschieden (p-Wert=0,000). Der Effekt der Exposition auf die Gewichtsveränderung von Tag E0 zu Tag E3.5 ist signifikant. Durch die Exposition können 6,3 Prozent ( $R^2$ ) der Gewichtsveränderung erklärt werden. Tiere der AIR-Gruppe wiegen an Tag E3.5 im Mittel

0,146 Gramm mehr als an Tag E0. Für Tiere der CS-Gruppe kann zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich ein um 0,293 Gramm geringeres Gewicht als für AIR-Tiere erwartet werden.

Tabelle 10: E3.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung nicht-trächtiger Tiere

Koeffizienten						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
E3.5	<u>Konstante</u>	,146	,037		3,948	,000
	<u>Expositionsgruppe</u>	-,293	,052	-,251	-5,669	,000

f. Modell zum Zeitpunkt E4.5

Der Regressionskoeffizient der Expositionsgruppe beträgt -0,611 und ist signifikant von Null verschieden (p-Wert=0,000). Der Effekt der Exposition auf die Gewichtsveränderung von Tag E0 zu Tag E4.5 ist signifikant. Durch die Exposition können 24,0 Prozent ( $R^2$ ) der Gewichtsveränderung erklärt werden. Tiere der AIR-Gruppe wiegen an Tag E4.5 im Mittel 0,241 Gramm mehr als an Tag E0. Für Tiere der CS-Gruppe kann zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich ein um 0,611 Gramm geringeres Gewicht als für AIR-Tiere erwartet werden.

Tabelle 11: E4.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung nicht-trächtiger Tiere

Koeffizienten						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
E4.5	<u>Konstante</u>	,241	,035		6,825	,000
	<u>Expositionsgruppe</u>	-,611	,049	-,490	-12,353	,000

g. Modell zum Zeitpunkt E5.5

Der Regressionskoeffizient der Expositionsgruppe beträgt -0,742 und ist signifikant von Null verschieden (p-Wert=0,000). Der Effekt der Exposition auf die Gewichtsveränderung von Tag E0 zu Tag E5.5 ist signifikant. Durch die Exposition können 29,9 Prozent ( $R^2$ ) der Gewichtsveränderung erklärt werden. Tiere der AIR-Gruppe wiegen an Tag E5.5 im Mittel

0,339 Gramm mehr als an Tag E0. Für Tiere der CS-Gruppe kann zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich ein um 0,742 Gramm geringeres Gewicht als für AIR-Tiere erwartet werden.

Tabelle 12: E5.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung nicht-trächtiger Tiere

Koeffizienten						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
E5.5	<u>Konstante</u>	,339	,036		9,372	,000
	<u>Expositions- gruppe</u>	-,742	,051	-,547	-14,615	,000

h. Modell zum Zeitpunkt E6.5

Der Regressionskoeffizient der Expositionsgruppe beträgt -0,842 und ist signifikant von Null verschieden (p-Wert=0,000). Der Effekt der Exposition auf die Gewichtsveränderung von Tag E0 zu Tag E6.5 ist signifikant. Durch die Exposition können 33,7 Prozent ( $R^2$ ) der Gewichtsveränderung erklärt werden. Tiere der AIR-Gruppe wiegen an Tag E6.5 im Mittel 0,375 Gramm mehr als an Tag E0. Für Tiere der CS-Gruppe kann zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich ein um 0,842 Gramm geringeres Gewicht als für AIR-Tiere erwartet werden.

Tabelle 13: E6.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung nicht-trächtiger Tiere

Koeffizienten						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
E6.5	<u>Konstante</u>	,375	,038		9,994	,000
	<u>Expositions- gruppe</u>	-,842	,053	-,581	-15,986	,000

i. Modell zum Zeitpunkt E7.5

Der Regressionskoeffizient der Expositionsgruppe beträgt -0,843 und ist signifikant von Null verschieden (p-Wert=0,000). Der Effekt der Exposition auf die Gewichtsveränderung von Tag E0 zu Tag E7.5 ist signifikant. Durch die Exposition können 31,6 Prozent ( $R^2$ ) der Gewichtsveränderung erklärt werden. Tiere der AIR-Gruppe wiegen an Tag E7.5 im Mittel

0,398 Gramm mehr als an Tag E0. Für Tiere der CS-Gruppe kann zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich ein um 0,843 Gramm geringeres Gewicht als für AIR-Tiere erwartet werden.

Tabelle 14: E7.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung nicht-trächtiger Tiere

Koeffizienten						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
E7.5	<u>Konstante</u>	,398	,039		10,092	,000
	<u>Expositionsgruppe</u>	-,843	,055	-,563	-15,243	,000

j. Modell zum Zeitpunkt E8.5

Der Regressionskoeffizient der Expositionsgruppe beträgt -0,898 und ist signifikant von Null verschieden (p-Wert=0,000). Der Effekt der Exposition auf die Gewichtsveränderung von Tag E0 zu Tag E8.5 ist signifikant. Durch die Exposition können 34,7 Prozent ( $R^2$ ) der Gewichtsveränderung erklärt werden. Tiere der AIR-Gruppe wiegen an Tag E8.5 im Mittel 0,426 Gramm mehr als an Tag E0. Für Tiere der CS-Gruppe kann zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich ein um 0,898 Gramm geringeres Gewicht als für AIR-Tiere erwartet werden.

Tabelle 15: E8.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung nicht-trächtiger Tiere

Koeffizienten						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
E8.5	<u>Konstante</u>	,426	,039		10,869	,000
	<u>Expositionsgruppe</u>	-,898	,055	-,589	-16,334	,000

k. Modell zum Zeitpunkt E9.5

Der Regressionskoeffizient der Expositionsgruppe beträgt -0,946 und ist signifikant von Null verschieden (p-Wert=0,000). Der Effekt der Exposition auf die Gewichtsveränderung von Tag E0 zu Tag E9.5 ist signifikant. Durch die Exposition können 36,5 Prozent ( $R^2$ ) der Gewichtsveränderung erklärt werden. Tiere der AIR-Gruppe wiegen an Tag E9.5 im Mittel

0,412 Gramm mehr als an Tag E0. Für Tiere der CS-Gruppe kann zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich ein um 0,946 Gramm geringeres Gewicht als für AIR-Tiere erwartet werden.

Tabelle 16: E9.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung nicht-trächtiger Tiere

Koeffizienten						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
E9.5	<u>Konstante</u>	,412	,040		10,360	,000
	<u>Expositions- gruppe</u>	-,946	,056	-,604	-16,971	,000

l. Modell zum Zeitpunkt E10.5

Der Regressionskoeffizient der Expositionsgruppe beträgt -1,104 und ist signifikant von Null verschieden (p-Wert=0,000). Der Effekt der Exposition auf die Gewichtsveränderung von Tag E0 zu Tag E10.5 ist signifikant. Durch die Exposition können 43,2 Prozent ( $R^2$ ) der Gewichtsveränderung erklärt werden. Tiere der AIR-Gruppe wiegen an Tag E10.5 im Mittel 0,513 Gramm mehr als an Tag E0. Für Tiere der CS-Gruppe kann zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich ein um 1,104 Gramm geringeres Gewicht als für AIR-Tiere erwartet werden.

Tabelle 17: E10.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung nicht-trächtiger Tiere

Koeffizienten						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
E10.5	<u>Konstante</u>	,513	,040		12,725	,000
	<u>Expositions- gruppe</u>	-1,104	,057	-,657	-19,516	,000

m. Modell zum Zeitpunkt E11.5

Der Regressionskoeffizient der Expositionsgruppe beträgt -1,062 und ist signifikant von Null verschieden (p-Wert=0,000). Der Effekt der Exposition auf die Gewichtsveränderung von Tag E0 zu Tag E11.5 ist signifikant. Durch die Exposition können 40,2 Prozent ( $R^2$ ) der Gewichtsveränderung erklärt werden. Tiere der AIR-Gruppe wiegen an Tag E11.5 im Mittel

0,500 Gramm mehr als an Tag E0. Für Tiere der CS-Gruppe kann zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich ein um 1,062 Gramm geringeres Gewicht als für AIR-Tiere erwartet werden.

Tabelle 18: E11.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung nicht-trächtiger Tiere

Koeffizienten						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
E11.5	<u>Konstante</u>	,500	,041		12,126	,000
	<u>Expositions- gruppe</u>	-1,062	,058	-,634	-18,362	,000

n. Modell zum Zeitpunkt E12.5

Der Regressionskoeffizient der Expositionsgruppe beträgt -1,111 und ist signifikant von Null verschieden (p-Wert=0,000). Der Effekt der Exposition auf die Gewichtsveränderung von Tag E0 zu Tag E12.5 ist signifikant. Durch die Exposition können 42,7 Prozent ( $R^2$ ) der Gewichtsveränderung erklärt werden. Tiere der AIR-Gruppe wiegen an Tag E12.5 im Mittel 0,571 Gramm mehr als an Tag E0. Für Tiere der CS-Gruppe kann zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich ein um 1,111 Gramm geringeres Gewicht als für AIR-Tiere erwartet werden.

Tabelle 19: E12.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung nicht-trächtiger Tiere

Koeffizienten						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
E12.5	<u>Konstante</u>	,571	,043		13,180	,000
	<u>Expositions- gruppe</u>	-1,111	,062	-,654	-17,893	,000

o. Modell zum Zeitpunkt E13.5

Der Regressionskoeffizient der Expositionsgruppe beträgt -1,162 und ist signifikant von Null verschieden (p-Wert=0,000). Der Effekt der Exposition auf die Gewichtsveränderung von Tag E0 zu Tag E13.5 ist signifikant. Durch die Exposition können 43,8 Prozent ( $R^2$ ) der Gewichtsveränderung erklärt werden. Tiere der AIR-Gruppe wiegen an Tag E13.5 im Mittel

0,542 Gramm mehr als an Tag E0. Für Tiere der CS-Gruppe kann zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich ein um 1,162 Gramm geringeres Gewicht als für AIR-Tiere erwartet werden.

Tabelle 20: E13.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung nicht-trächtiger Tiere

Koeffizienten						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
E13.5	Konstante	,542	,054		10,107	,000
	Expositionsgruppe	-1,162	,079	-,662	-14,760	,000

p. Modell zum Zeitpunkt E14.5

Der Regressionskoeffizient der Expositionsgruppe beträgt -1,299 und ist signifikant von Null verschieden (p-Wert=0,000). Der Effekt der Exposition auf die Gewichtsveränderung von Tag E0 zu Tag E14.5 ist signifikant. Durch die Exposition können 51,8 Prozent ( $R^2$ ) der Gewichtsveränderung erklärt werden. Tiere der AIR-Gruppe wiegen an Tag E14.5 im Mittel 0,702 Gramm mehr als an Tag E0. Für Tiere der CS-Gruppe kann zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich ein um 1,299 Gramm geringeres Gewicht als für AIR-Tiere erwartet werden.

Tabelle 21: E14.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung nicht-trächtiger Tiere

Koeffizienten						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
E14.5	Konstante	,702	,056		12,500	,000
	Expositionsgruppe	-1,299	,083	-,719	-15,639	,000

q. Modell zum Zeitpunkt E15.5

Der Regressionskoeffizient der Expositionsgruppe beträgt -1,357 und ist signifikant von Null verschieden (p-Wert=0,000). Der Effekt der Exposition auf die Gewichtsveränderung von Tag E0 zu Tag E15.5 ist signifikant. Durch die Exposition können 51,3 Prozent ( $R^2$ ) der Gewichtsveränderung erklärt werden. Tiere der AIR-Gruppe wiegen an Tag E15.5 im Mittel

0,875 Gramm mehr als an Tag E0. Für Tiere der CS-Gruppe kann zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich ein um 1,357 Gramm geringeres Gewicht als für AIR-Tiere erwartet werden.

Tabelle 22: E15.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung nicht-trächtiger Tiere

Koeffizienten						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
E15.5	<u>Konstante</u>	,875	,064		13,638	,000
	<u>Expositionsgruppe</u>	-1,357	,093	-,716	-14,591	,000

r. Modell zum Zeitpunkt E16.5

Der Regressionskoeffizient der Expositionsgruppe beträgt -1,401 und ist signifikant von Null verschieden (p-Wert=0,000). Der Effekt der Exposition auf die Gewichtsveränderung von Tag E0 zu Tag E16.5 ist signifikant. Durch die Exposition können 48,6 Prozent ( $R^2$ ) der Gewichtsveränderung erklärt werden. Tiere der AIR-Gruppe wiegen an Tag E16.5 im Mittel 0,886 Gramm mehr als an Tag E0. Für Tiere der CS-Gruppe kann zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich ein um 1,401 Gramm geringeres Gewicht als für AIR-Tiere erwartet werden.

Tabelle 23: E16.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung nicht-trächtiger Tiere

Koeffizienten						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
E16.5	<u>Konstante</u>	,886	,075		11,767	,000
	<u>Expositionsgruppe</u>	-1,401	,111	-,697	-12,608	,000

s. Modell zum Zeitpunkt E17.5

Der Regressionskoeffizient der Expositionsgruppe beträgt -1,518 und ist signifikant von Null verschieden (p-Wert=0,000). Der Effekt der Exposition auf die Gewichtsveränderung von Tag E0 zu Tag E17.5 ist signifikant. Durch die Exposition können 53,5 Prozent ( $R^2$ ) der Gewichtsveränderung erklärt werden. Tiere der AIR-Gruppe wiegen an Tag E17.5 im Mittel

1,103 Gramm mehr als an Tag E0. Für Tiere der CS-Gruppe kann zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich ein um 1,518 Gramm geringeres Gewicht als für AIR-Tiere erwartet werden.

Tabelle 24: E17.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung nicht-trächtiger Tiere

Koeffizienten						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
E17.5	Konstante	1,103	,091		12,084	,000
	Expositions- gruppe	-1,518	,131	-,732	-11,557	,000

t. Modell zum Zeitpunkt E18.5

Der Regressionskoeffizient der Expositionsgruppe beträgt -1,502 und ist signifikant von Null verschieden (p-Wert=0,000). Der Effekt der Exposition auf die Gewichtsveränderung von Tag E0 zu Tag E18.5 ist signifikant. Durch die Exposition können 47,1 Prozent ( $R^2$ ) der Gewichtsveränderung erklärt werden. Tiere der AIR-Gruppe wiegen an Tag E18.5 im Mittel 0,792 Gramm mehr als an Tag E0. Für Tiere der CS-Gruppe kann zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich ein um 1,502 Gramm geringeres Gewicht als für AIR-Tiere erwartet werden.

Tabelle 25: E18.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung nicht-trächtiger Tiere

Koeffizienten						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
E18.5	Konstante	,792	,193		4,111	,000
	Expositions- gruppe	-1,502	,286	-,687	-5,257	,000

#### 6.2.1.4 Zusammenfassung

Die Ergebnisse der deskriptiven Statistik deuteten darauf hin, dass es einen Gruppenunterschied (CSE/AIR) hinsichtlich der Gewichtsveränderung gab.

Durch die Anwendung von Lagevergleichen konnte ein signifikanter Gruppenunterschied nachgewiesen werden. Die mittleren Gewichtsveränderungen an Tag E1.5 und E2.5

unterschieden sich nicht signifikant zwischen nicht-trächtigen Mäusen der AIR- und CS-Gruppe. Ab Zeitpunkt E3.5 bis einschließlich des Zeitpunktes E18.5 lagen die p-Werte unter dem 5%-Signifikanzniveau. Es bestand ein signifikanter Unterschied zwischen der mittleren Gewichtsveränderung  $\Delta E(y)$  der nicht-trächtigen AIR- und der nicht-trächtigen CSE-Tiere.

Die Berechnung eines linearen Regressionsmodells beweist einen Einfluss der Rauchexposition auf die Gewichtsveränderung. Der Effekt der Exposition auf die Gewichtsveränderung  $\Delta E1.5$  und  $\Delta E2.5$  ist nicht signifikant. Dies entspricht der Erwartungshaltung, da die CS-Gruppe erst ab Tag E2.5 exponiert wurde. Dieses Ergebnis zeigt, dass die Wahl der Gruppen unsystematisch erfolgte. Der Effekt der Exposition auf die Gewichtsveränderung ist ab Zeitpunkt E3.5 signifikant. Für Tiere der CS-Gruppe kann zu allen folgenden Zeitpunkten eine signifikant geringere Gewichtsveränderung als für die Kontrollgruppe erwarten werden. Durch die Exposition können bis zu 53,5 Prozent der Gewichtsveränderung erklärt werden.

## **6.2.2 Einfluss der Rauchexposition auf die Gewichtsentwicklung während der Trächtigkeit**

Diese Fragestellung untersucht die Auswirkung der Tabakrauchexposition auf die Gewichtsentwicklung trächtiger Mäuse.

In einem ersten Schritt wurde eine deskriptive Statistik erstellt. Ob sich CS- und Kontrollgruppe hinsichtlich der mittleren Gewichtsveränderung signifikant unterschieden, wurde im Anschluss mit Hilfe statistischer Tests geklärt. In einem letzten Schritt wurde mittels linearer Regressionsmodelle untersucht, ob die Exposition einen signifikanten Einfluss auf die Gewichtsentwicklung hatte und wie dieser zu quantifizieren war.

### 6.2.2.1 Deskriptive Statistik

Zur Analyse dieser Fragestellung wurde ausschließlich die Gewichtsveränderung trächtiger Tiere betrachtet. Differenziert wurde hinsichtlich der Art der Exposition. Es wurden zunächst Lage- und Streuungsparameter der mittleren Gewichtsveränderung  $\Delta E(y)$  von Zeitpunkt E0 zu Zeitpunkt E(x) berechnet (vgl. Anhang Tabelle E).

In nachfolgendem Liniendiagramm wird die allgemeine mittlere Gewichtsveränderung der Versuchstiere graphisch dargestellt.

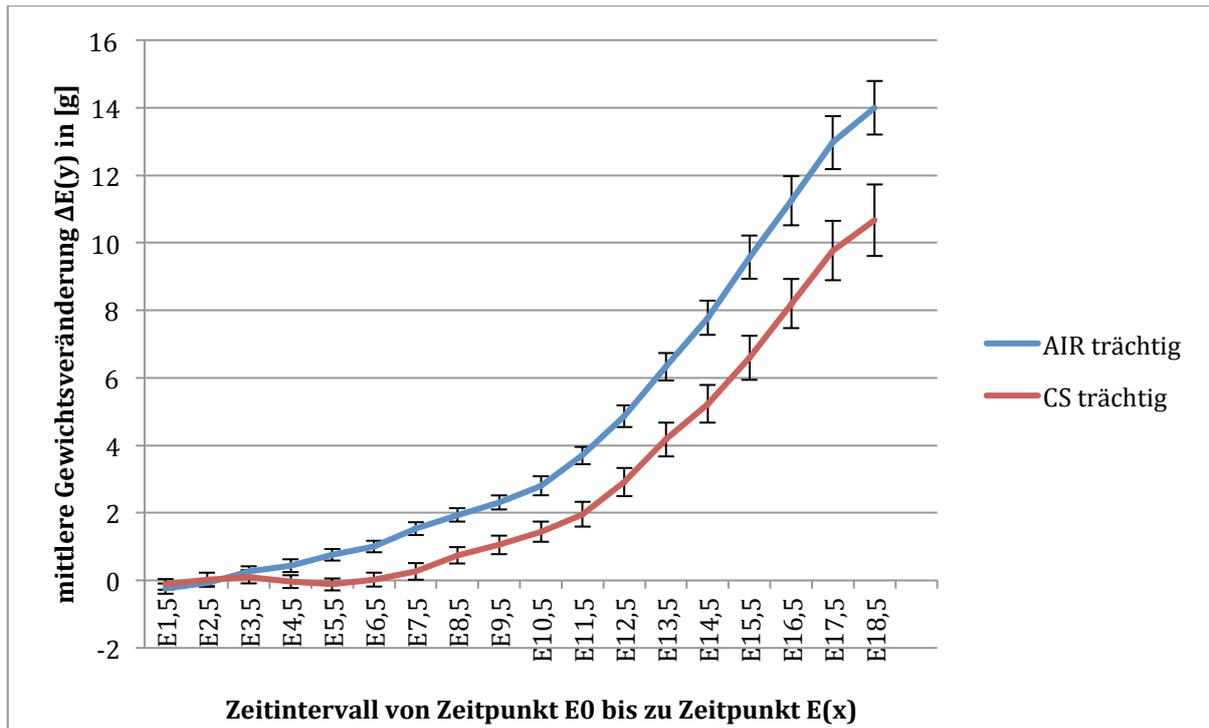


Abbildung 6: mittlere Gewichtsveränderung [g] trächtiger Tiere jeweils von Zeitpunkt E0 zu Zeitpunkt E(x) in Abhängigkeit der Exposition: Liniendiagramm mit Fehlerbalken [95%-Konfidenzintervall]

Kontrolltiere zeigten während des Versuchszeitraumes eine stärker positive Gewichtsveränderung als Tabakrauch-exponierte Tiere.

Im ersten Trimester (E0 bis E6.5) belief sich die Gewichtsveränderung trächtiger AIR-Tiere (n=35) auf durchschnittlich 1,00 Gramm, die der CS-Tiere (n=29) auf durchschnittlich 0,02 Gramm.

Am Ende des zweiten Trimesters (E0 bis E12.5) zeigten AIR-Tiere (n=30) im Mittel eine Gewichtsveränderung von 4,87 Gramm; trächtige CS-Tiere (n=29) zeigten im gleichen Zeitraum eine Gewichtsveränderung von 2,91 Gramm.

Bis zum Ende der Trächtigkeit (E0 bis E18.5) veränderte sich das Gewicht der trächtigen AIR-Tiere (n=28) durchschnittlich um 13,9 Gramm in positive Richtung. Trächtige CSE-Tiere (n=25) tendierten im selben Zeitraum zu einer mittleren Gewichtsveränderung um plus 10,7 Gramm.

#### 6.2.2.2 Mann-Whitney-U-Test

Für den Gruppenvergleich der mittleren Gewichtsveränderungen  $\Delta E_{1.5}$ ,  $\Delta E_{2.5}$ ,  $\Delta E_{3.5}$ ,  $\Delta E_{4.5}$ ,  $\Delta E_{5.5}$ ,  $\Delta E_{6.5}$ ,  $\Delta E_{7.5}$ ,  $\Delta E_{8.5}$ ,  $\Delta E_{9.5}$ ,  $\Delta E_{10.5}$ ,  $\Delta E_{11.5}$ ,  $\Delta E_{12.5}$ ,  $\Delta E_{13.5}$ ,  $\Delta E_{14.5}$ ,  $\Delta E_{15.5}$ ,  $\Delta E_{16.5}$ ,  $\Delta E_{17.5}$  und  $\Delta E_{18.5}$  wurden Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt.

An den Tagen E1.5, E2.5 und E3.5 unterschieden sich die mittleren Gewichtsveränderungen der trächtigen AIR-Mäuse nicht signifikant von denjenigen der trächtigen CS-Mäuse.

Für jeden weiteren Variablenwert ergab der Mann-Whitney-U-Test einen p-Wert kleiner dem 5%-Signifikanzniveau (p-Wert= 0,00). Die mittleren Gewichtsveränderungen  $\Delta E4.5$ ,  $\Delta E5.5$ ,  $\Delta E6.5$ ,  $\Delta E7.5$ ,  $\Delta E8.5$ ,  $\Delta E9.5$ ,  $\Delta E10.5$ ,  $\Delta E11.5$ ,  $\Delta E12.5$ ,  $\Delta E13.5$ ,  $\Delta E14.5$ ,  $\Delta E15.5$ ,  $\Delta E16.5$ ,  $\Delta E17.5$  und  $\Delta E18.5$  der trächtigen Mäuse unterschieden sich signifikant zwischen AIR- und CS-Gruppe.

### 6.2.2.3 Lineares Regressionsmodell

#### a. Kodierung der Einflussgröße „Expositionsgruppe“

Die Berechnung des linearen Regressionsmodells erforderte die Kodierung der Einflussgröße „Expositionsgruppe“. Der CSE-Gruppe wurde der Wert 1 zugewiesen, der AIR-Gruppe der Wert 0. Die abhängige Variable bildete die Gewichtsveränderung  $\Delta E(y)$ .

$$\Delta \text{Gewicht} = \beta_0 + \beta_{\text{Expo}} x_{\text{Expo}}$$

Formel 4: Formel der linearen Regressionsgeraden:  $\Delta$  Gewicht = Prognosewert der Gewichtsveränderung in [g],  $\beta_0$  = Regressionskonstante,  $\beta_{\text{Expo}}$  = Regressionskoeffizient der Expositionsgruppe,  $x_{\text{Expo}}$  = Expositionsgruppe (AIR = 0; CS = 1)

#### b. Modell zum Zeitpunkt E1.5

Der Regressionskoeffizient der Expositionsgruppe beträgt 0,124. Der p-Wert nimmt den Wert 0,288 an. Der Effekt der Exposition auf die Gewichtsveränderung von Tag E0 zu Tag E1.5 ist nicht signifikant.

Tabelle 26: E1.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung trächtiger Tiere

Koeffizienten					
Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
E1.5	Konstante	-,240	,075	-3,195	,002
	Expositions- gruppe	,124	,115		

## c. Modell zum Zeitpunkt E2.5

Der Regressionskoeffizient der Expositionsgruppe beträgt 0,098. Der p-Wert nimmt den Wert 0,389 an. Der Effekt der Exposition auf die Gewichtsveränderung von Tag E0 zu Tag E2.5 ist nicht signifikant.

Tabelle 27: E2.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung trächtiger Tiere

Koeffizienten						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
E2.5	Konstante	-,076	,076		-,995	,323
	Expositionsgruppe	,098	,113	,110	,868	,389

## d. Modell zum Zeitpunkt E3.5

Der Regressionskoeffizient der Expositionsgruppe beträgt -0,170. Der p-Wert nimmt den Wert 0,157 an. Der Effekt der Exposition auf die Gewichtsveränderung von Tag E0 zu Tag E3.5 ist nicht signifikant.

Tabelle 28: E3.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung trächtiger Tiere

Koeffizienten						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
E3.5	Konstante	,276	,079		3,477	,001
	Expositionsgruppe	-,170	,119	-,180	-1,432	,157

## e. Modell zum Zeitpunkt E4.5

Der Regressionskoeffizient der Expositionsgruppe beträgt -0,474 und ist signifikant von Null verschieden (p-Wert=0,001). Der Effekt der Exposition auf die Gewichtsveränderung von Tag E0 zu Tag E4.5 ist signifikant. Durch die Exposition können 17,2 Prozent ( $R^2$ ) der Gewichtsveränderung erklärt werden. Tiere der AIR-Gruppe wiegen an Tag E4.5 im Mittel

0,435 Gramm mehr als an Tag E0. Für Tiere der CS-Gruppe kann zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich ein um 0,474 Gramm geringeres Gewicht als für AIR-Tiere erwartet werden.

Tabelle 29: E4.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung trächtiger Tiere

Koeffizienten						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
4.5	<u>Konstante</u>	,435	,092		4,749	,000
	<u>Expositions- gruppe</u>	-,474	,137	-,415	-3,470	,001

f. Modell zum Zeitpunkt E5.5

Der Regressionskoeffizient der Expositionsgruppe beträgt -0,878 und ist signifikant von Null verschieden (p-Wert=0,000). Der Effekt der Exposition auf die Gewichtsveränderung von Tag E0 zu Tag E5.5 ist signifikant. Durch die Exposition können 43,6 Prozent ( $R^2$ ) der Gewichtsveränderung erklärt werden. Tiere der AIR-Gruppe wiegen an Tag E5.5 im Mittel 0,759 Gramm mehr als an Tag E0. Für Tiere der CS-Gruppe kann zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich ein um 0,878 Gramm geringeres Gewicht als für AIR-Tiere erwartet werden.

Tabelle 30: E5.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung trächtiger Tiere

Koeffizienten						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
E5.5	<u>Konstante</u>	,759	,085		8,882	,000
	<u>Expositions- gruppe</u>	-,878	,127	-,660	-6,916	,000

g. Modell zum Zeitpunkt E6.5

Der Regressionskoeffizient der Expositionsgruppe beträgt -0,979 und ist signifikant von Null verschieden (p-Wert=0,000). Der Effekt der Exposition auf die Gewichtsveränderung von Tag E0 zu Tag E6.5 ist signifikant. Durch die Exposition können 46,4 Prozent ( $R^2$ ) der Gewichtsveränderung erklärt werden. Tiere der AIR-Gruppe wiegen an Tag E6.5 im Mittel

1,001 Gramm mehr als an Tag E0. Für Tiere der CS-Gruppe kann zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich ein um 0,979 Gramm geringeres Gewicht als für AIR-Tiere erwartet werden.

Tabelle 31: E6.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung trächtiger Tiere

Koeffizienten						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
E6.5	Konstante	1,001	,090		11,134	,000
	Expositionsgruppe	-,979	,134	-,681	-7,327	,000

h. Modell zum Zeitpunkt E7.5

Der Regressionskoeffizient der Expositionsgruppe beträgt -1,268 und ist signifikant von Null verschieden (p-Wert=0,000). Der Effekt der Exposition auf die Gewichtsveränderung von Tag E0 zu Tag E7.5 ist signifikant. Durch die Exposition können 50,4 Prozent ( $R^2$ ) der Gewichtsveränderung erklärt werden. Tiere der AIR-Gruppe wiegen an Tag E7.5 im Mittel 1,536 Gramm mehr als an Tag E0. Für Tiere der CS-Gruppe kann zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich ein um 1,268 Gramm geringeres Gewicht als für AIR-Tiere erwartet werden.

Tabelle 32: E7.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung trächtiger Tiere

Koeffizienten						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
E7.5	Konstante	1,536	,107		14,289	,000
	Expositionsgruppe	-1,268	,160	-,710	-7,945	,000

i. Modell zum Zeitpunkt E8.5

Der Regressionskoeffizient der Expositionsgruppe beträgt -1,199 und ist signifikant von Null verschieden (p-Wert=0,000). Der Effekt der Exposition auf die Gewichtsveränderung von Tag E0 zu Tag E8.5 ist signifikant. Durch die Exposition können 48,1 Prozent ( $R^2$ ) der Gewichtsveränderung erklärt werden. Tiere der AIR-Gruppe wiegen an Tag E8.5 im Mittel

1,939 Gramm mehr als an Tag E0. Für Tiere der CS-Gruppe kann zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich ein um 1,199 Gramm geringeres Gewicht als für AIR-Tiere erwartet werden.

Tabelle 33: E8.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung trächtiger Tiere

Koeffizienten						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
E8.5	Konstante	1,939	,107		18,192	,000
	Expositionsgruppe	-1,199	,158	-,693	-7,573	,000

j. Modell zum Zeitpunkt E9.5

Der Regressionskoeffizient der Expositionsgruppe beträgt -1,259 und ist signifikant von Null verschieden (p-Wert=0,000). Der Effekt der Exposition auf die Gewichtsveränderung von Tag E0 zu Tag E9.5 ist signifikant. Durch die Exposition können 45,0 Prozent ( $R^2$ ) der Gewichtsveränderung erklärt werden. Tiere der AIR-Gruppe wiegen an Tag E9.5 im Mittel 2,313 Gramm mehr als an Tag E0. Für Tiere der CS-Gruppe kann zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich ein um 1,259 Gramm geringeres Gewicht als für AIR-Tiere erwartet werden.

Tabelle 34: E9.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung trächtiger Tiere

Koeffizienten						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
E9.5	Konstante	2,313	,119		19,445	,000
	Expositionsgruppe	-1,259	,177	-,671	-7,127	,000

k. Modell zum Zeitpunkt E10.5

Der Regressionskoeffizient der Expositionsgruppe beträgt -1,361 und ist signifikant von Null verschieden (p-Wert=0,000). Der Effekt der Exposition auf die Gewichtsveränderung von Tag E0 zu Tag E10.5 ist signifikant. Durch die Exposition können 40,3 Prozent ( $R^2$ ) der Gewichtsveränderung erklärt werden. Tiere der AIR-Gruppe wiegen an Tag E10.5 im Mittel

2,804 Gramm mehr als an Tag E0. Für Tiere der CS-Gruppe kann zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich ein um 1,361 Gramm geringeres Gewicht als für AIR-Tiere erwartet werden.

Tabelle 35: E10.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung trächtiger Tiere

Koeffizienten						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
E10.5	Konstante	2,804	,142		19,817	,000
	Expositionsgruppe	-1,361	,210	-,635	-6,475	,000

l. Modell zum Zeitpunkt E11.5

Der Regressionskoeffizient der Expositionsgruppe beträgt -1,745 und ist signifikant von Null verschieden (p-Wert=0,000). Der Effekt der Exposition auf die Gewichtsveränderung von Tag E0 zu Tag E11.5 ist signifikant. Durch die Exposition können 50,0 Prozent ( $R^2$ ) der Gewichtsveränderung erklärt werden. Tiere der AIR-Gruppe wiegen an Tag E11.5 im Mittel 3,701 Gramm mehr als an Tag E0. Für Tiere der CS-Gruppe kann zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich ein um 1,745 Gramm geringeres Gewicht als für AIR-Tiere erwartet werden.

Tabelle 36: E11.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung trächtiger Tiere

Koeffizienten						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
E11.5	Konstante	3,701	,149		24,808	,000
	Expositionsgruppe	-1,745	,222	-,707	-7,871	,000

m. Modell zum Zeitpunkt E12.5

Der Regressionskoeffizient der Expositionsgruppe beträgt -1,955 und ist signifikant von Null verschieden (p-Wert=0,000). Der Effekt der Exposition auf die Gewichtsveränderung von Tag E0 zu Tag E12.5 ist signifikant. Durch die Exposition können 47,9 Prozent ( $R^2$ ) der Gewichtsveränderung erklärt werden. Tiere der AIR-Gruppe wiegen an Tag E12.5 im Mittel

4,867 Gramm mehr als an Tag E0. Für Tiere der CS-Gruppe kann zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich ein um 1,955 Gramm geringeres Gewicht als für AIR-Tiere erwartet werden.

Tabelle 37: E12.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung trächtiger Tiere

Koeffizienten						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
E12.5	Konstante	4,867	,189		25,721	,000
	Expositionsgruppe	-1,955	,270	-,692	-7,242	,000

n. Modell zum Zeitpunkt E13.5

Der Regressionskoeffizient der Expositionsgruppe beträgt -2,153 und ist signifikant von Null verschieden (p-Wert=0,000). Der Effekt der Exposition auf die Gewichtsveränderung von Tag E0 zu Tag E13.5 ist signifikant. Durch die Exposition können 42,9 Prozent ( $R^2$ ) der Gewichtsveränderung erklärt werden. Tiere der AIR-Gruppe wiegen an Tag E13.5 im Mittel 6,331 Gramm mehr als an Tag E0. Für Tiere der CS-Gruppe kann zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich ein um 2,153 Gramm geringeres Gewicht als für AIR-Tiere erwartet werden.

Tabelle 38: E13.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung trächtiger Tiere

Koeffizienten						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
E13.5	Konstante	6,331	,235		26,963	,000
	Expositionsgruppe	-2,153	,332	-,655	-6,485	,000

o. Modell zum Zeitpunkt E14.5

Der Regressionskoeffizient der Expositionsgruppe beträgt -2,550 und ist signifikant von Null verschieden (p-Wert=0,000). Der Effekt der Exposition auf die Gewichtsveränderung von Tag E0 zu Tag E14.5 ist signifikant. Durch die Exposition können 44,1 Prozent ( $R^2$ ) der Gewichtsveränderung erklärt werden. Tiere der AIR-Gruppe wiegen an Tag E14.5 im Mittel

7,776 Gramm mehr als an Tag E0. Für Tiere der CS-Gruppe kann zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich ein um 2,550 Gramm geringeres Gewicht als für AIR-Tiere erwartet werden.

Tabelle 39: E14.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung trächtiger Tiere

Koeffizienten						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
E14.5	Konstante	7,776	,271		28,669	,000
	Expositionsgruppe	-2,550	,384	-,664	-6,648	,000

p. Modell zum Zeitpunkt E15.5

Der Regressionskoeffizient der Expositionsgruppe beträgt -2,979 und ist signifikant von Null verschieden (p-Wert=0,000). Der Effekt der Exposition auf die Gewichtsveränderung von Tag E0 zu Tag E15.5 ist signifikant. Durch die Exposition können 42,3 Prozent ( $R^2$ ) der Gewichtsveränderung erklärt werden. Tiere der AIR-Gruppe wiegen an Tag E15.5 im Mittel 9,577 Gramm mehr als an Tag E0. Für Tiere der CS-Gruppe kann zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich ein um 2,979 Gramm geringeres Gewicht als für AIR-Tiere erwartet werden.

Tabelle 40: E15.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung trächtiger Tiere

Koeffizienten						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
E15.5	Konstante	9,577	,335		28,627	,000
	Expositionsgruppe	-2,979	,469	-,650	-6,351	,000

q. Modell zum Zeitpunkt E16.5

Der Regressionskoeffizient der Expositionsgruppe beträgt -3,052 und ist signifikant von Null verschieden (p-Wert=0,000). Der Effekt der Exposition auf die Gewichtsveränderung von Tag E0 zu Tag E16.5 ist signifikant. Durch die Exposition können 37,7 Prozent ( $R^2$ ) der Gewichtsveränderung erklärt werden. Tiere der AIR-Gruppe wiegen an Tag E16.5 im Mittel

11,247 Gramm mehr als an Tag E0. Für Tiere der CS-Gruppe kann zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich ein um 3,052 Gramm geringeres Gewicht als für AIR-Tiere erwartet werden.

Tabelle 41: E16.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung trächtiger Tiere

Koeffizienten						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
E16.5	Konstante	11,247	,371		30,329	,000
	Expositionsgruppe	-3,052	,524	-,614	-5,819	,000

r. Modell zum Zeitpunkt E17.5

Der Regressionskoeffizient der Expositionsgruppe beträgt -3,206 und ist signifikant von Null verschieden (p-Wert=0,000). Der Effekt der Exposition auf die Gewichtsveränderung von Tag E0 zu Tag E17.5 ist signifikant. Durch die Exposition können 34,0 Prozent ( $R^2$ ) der Gewichtsveränderung erklärt werden. Tiere der AIR-Gruppe wiegen an Tag E17.5 im Mittel 12,971 Gramm mehr als an Tag E0. Für Tiere der CS-Gruppe kann zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich ein um 3,206 Gramm geringeres Gewicht als für AIR-Tiere erwartet werden.

Tabelle 42: E17.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung trächtiger Tiere

Koeffizienten						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
E17.5	Konstante	12,971	,422		30,750	,000
	Expositionsgruppe	-3,206	,602	-,583	-5,328	,000

s. Modell zum Zeitpunkt E18.5

Der Regressionskoeffizient der Expositionsgruppe beträgt -3,328 und ist signifikant von Null verschieden (p-Wert=0,000). Der Effekt der Exposition auf die Gewichtsveränderung von Tag E0 zu Tag E18.5 ist signifikant. Durch die Exposition können 32,7 Prozent ( $R^2$ ) der Gewichtsveränderung erklärt werden. Tiere der AIR-Gruppe wiegen an Tag E18.5 im Mittel

13,998 Gramm mehr als an Tag E0. Für Tiere der CS-Gruppe kann zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich ein um 3,328 Gramm geringeres Gewicht als für AIR-Tiere erwartet werden.

Tabelle 43: E18.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung trächtiger Tiere

Koeffizienten						
Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.	
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta			
E18.5	Konstante	13,998	,459		30,500	,000
	Expositionsgruppe	-3,328	,668	-,572	-4,980	,000

#### 6.2.2.4 Zusammenfassung

Die Ergebnisse der deskriptiven Statistik deuteten darauf hin, dass es einen Gruppenunterschied (CSE/AIR) hinsichtlich der Gewichtsveränderung während der Trächtigkeit gab.

Durch die Anwendung von Lagevergleichen konnte ein signifikanter Gruppenunterschied nachgewiesen werden. Die mittlere Gewichtsveränderung an Tag E1.5, E2.5 und E3.5 unterschied sich innerhalb der Gruppe der trächtigen Tiere nicht signifikant zwischen Rauch- und Kontrollgruppe. Ab Zeitpunkt E4.5 bis einschließlich des Zeitpunktes E18.5 lagen die p-Werte unter dem 5%-Signifikanzniveau. Es bestand ab Tag E4.5 ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der mittleren Gewichtsveränderung  $\Delta E(y)$  der trächtigen AIR- und der trächtigen CSE-Tiere.

Die Berechnung des linearen Regressionsmodells beweist einen Einfluss der Rauchexposition auf die Gewichtsveränderung. Der Effekt der Exposition auf die Gewichtsveränderung  $\Delta E1.5$ ,  $\Delta E2.5$  und  $\Delta E3.5$  ist nicht signifikant. Da die CS-Gruppe erst ab Tag E2.5 exponiert wurde, war dieses Ergebnis zu erwarten; dieses Resultat zeigt, dass die Wahl der Gruppen unsystematisch erfolgte. Der Effekt der Exposition auf die Gewichtsveränderung ist ab Zeitpunkt E4.5 signifikant; die p-Werte liegen durchweg zwischen 0,001 und 0,000. Für Tiere der CS-Gruppe kann zu allen folgenden Zeitpunkten eine signifikant geringere Gewichtsveränderung als für die Kontrollgruppe erwartet werden. Bis zu 50,4 Prozent der Gewichtsveränderung können durch die Exposition erklärt werden.

### 6.3 Einfluss des Ausgangsgewichtes auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Trächtigkeit

Die Stichprobe wurde zur Analyse dieser Fragestellung in zwei Gruppen geteilt. Eine Gruppe wurde von denjenigen Tieren gebildet, welche im Verlauf des Beobachtungszeitraumes trächtig wurden. Diejenigen Tiere, welche während des Beobachtungszeitraumes nicht trächtig wurden, wurden der zweiten Gruppe zugeordnet. Berechnungen erfolgten für die Zeitpunkte E-0.5, E0 und E0.5.

#### 6.3.1 Deskriptive Datenanalyse des Ausgangsgewichtes

##### 6.3.1.1 Zeitpunkt E-0.5

Zum Zeitpunkt E-0.5 lagen Messwerte für 471 Tiere vor. 416 dieser Tiere wurden nicht trächtig. An Tag E-0.5 betrug der Gewichtsmedian dieser Tiere 18,9 Gramm. Derjenige, der 55 trächtig gewordenen Tiere betrug 19,5 Gramm. Dabei war die Varianz der Ausgangsgewichte der nicht trächtig gewordenen Tiere größer als die der trächtig gewordenen Tiere. Die graphische Darstellung erfolgte in Form von Boxplots.

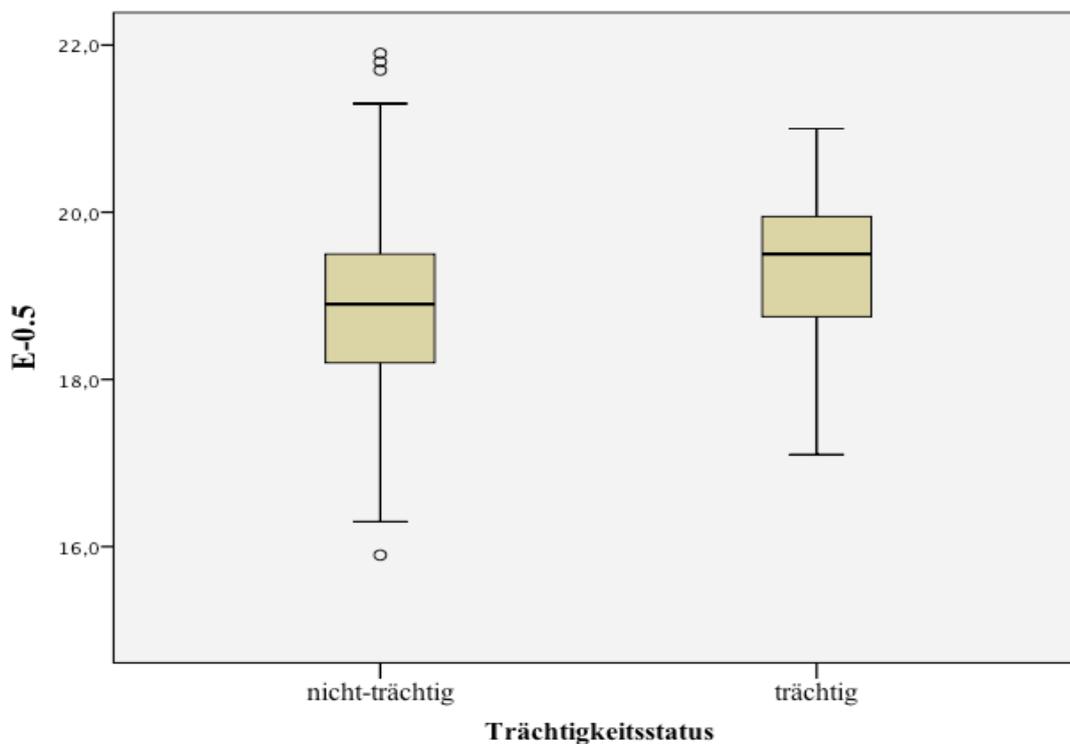


Abbildung 7: Ausgangsgewicht in Gramm [g] an Tag E-0.5 getrennt nach Trächtigkeitsstatus

### 6.3.1.2 Zeitpunkt E0.5

Zum Zeitpunkt E0.5 konnten Messwerte für 544 Tiere angegeben werden. Das mediane Gewicht der nicht trächtig gewordenen Mäuse (n=481) belief sich auf 19,0 Gramm. Die trächtig gewordenen Mäuse (n=63) wiesen ein medianes Gewicht von 19,5 Gramm auf. Auch hier war die Varianz der Ausgangsgewichte der nicht trächtig gewordenen Tiere größer als die der trächtig gewordenen Tiere. Die graphische Darstellung erfolgte in Boxplotform.

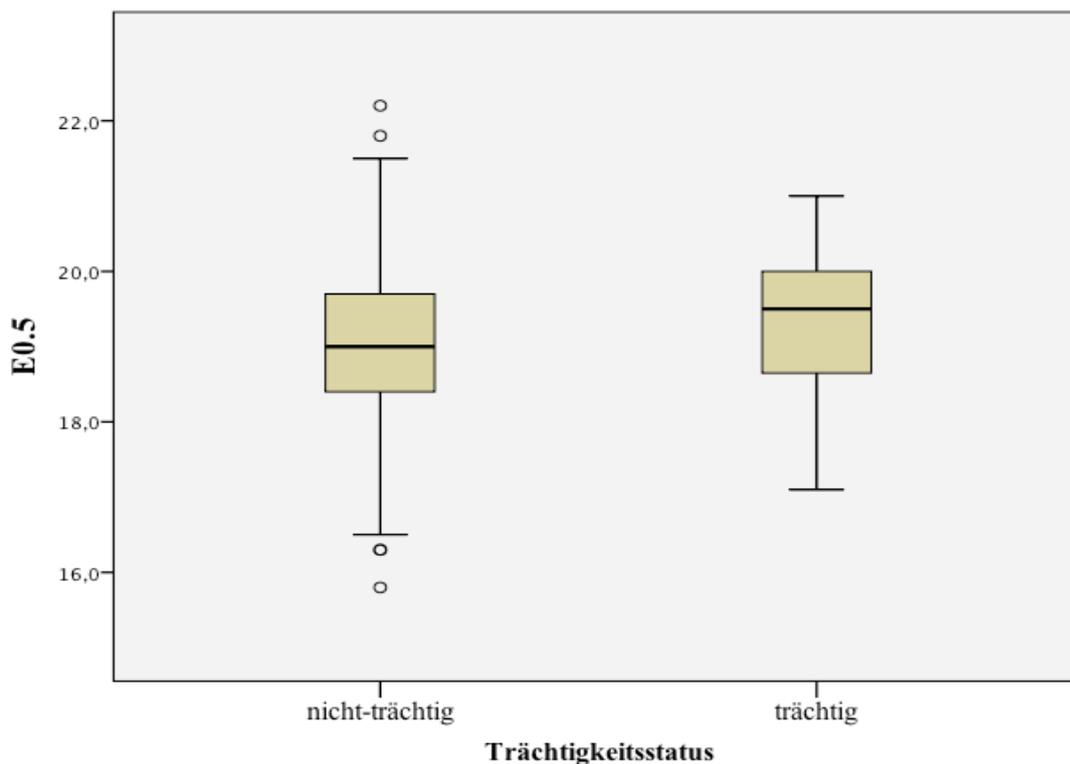


Abbildung 8: Ausgangsgewicht in Gramm [g] an Tag E0.5 getrennt nach Trächtigkeitsstatus

### 6.3.1.3 Zeitpunkt E0

Für den Zeitpunkt E0 umfasste die Stichprobe auf 568 Mäuse. Für 64 der insgesamt 67 trächtig gewordenen Tiere, konnte zum Zeitpunkt E0 Gewichtsangaben gemacht werden. Der Gewichtsmedian der Tiere, die nicht trächtig wurden, bezifferte sich auf 19,0 Gramm. Das mediane Gewicht der trächtig gewordenen Tiere belief sich auf 19,5 Gramm. Die Varianz der Ausgangsgewichte der nicht-trächtig gewordenen Tiere war größer als die der trächtig gewordenen Tiere. Die graphische Darstellung erfolgte über Boxplots.

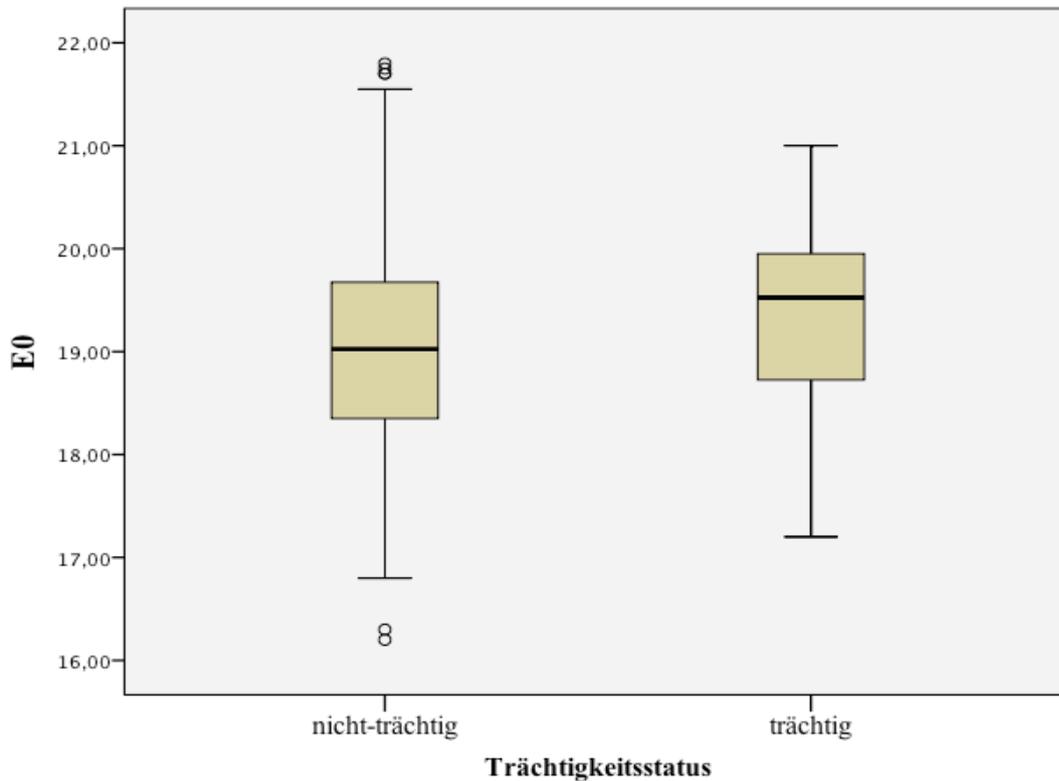


Abbildung 9: Ausgangsgewicht in Gramm [g] an Tag E0 getrennt nach Trächtigkeitsstatus

#### 6.3.1.4 Zusammenfassung

Zu jedem der Zeitpunkte E-0.5, E0.5 und E0 war das mediane Gewicht in der Gruppe derjenigen Tiere, die trächtig wurden höher als in der Gruppe derjenigen Tiere, die nicht trächtig wurden. Nachfolgend findet sich eine Zusammenfassung der Lage- und Streuungsparameter in Tabellenform:

Tabelle 44: Lage- und Streuungsparameter: Ausgangsgewichte trächtiger und nicht-trächtiger Mäuse

Lage- und Streuungsparameter der Gewichte der Mäuse an Tag E-0.5, E0, E0.5								
			Gültige N	Minimum	Mittelwert	Median	Maximum	Standard-abweichung
<b>E-0.5</b>			471	15,90	18,93	18,90	21,90	1,00
<b>E-0.5</b>	Trächtigkeits-status	<b>nicht-trächtig</b>	416	15,90	18,88	18,90	21,90	,99
		<b>trächtig</b>	55	17,10	19,32	19,50	21,00	,93
<b>E0.5</b>			544	15,80	19,07	19,00	22,20	,97
<b>E0.5</b>	Trächtigkeits-status	<b>nicht-trächtig</b>	481	15,80	19,03	19,00	22,20	,97

	status	trächtig	63	17,10	19,38	19,50	21,00	,89
<b>E0</b>			568	16,20	19,07	19,10	21,80	,96
<b>E0</b>	Trächtigkeits- status	nicht-trächtig	504	16,20	19,03	19,03	21,80	,97
		trächtig	64	17,20	19,36	19,53	21,00	,87

### 6.3.2 Mann-Whitney-U-Test

Für die Gruppenvergleiche zu den Zeitpunkten E-0.5, E0 und E0.5 wurden Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt.

Die Mann-Whitney-U-Tests ergaben p-Werte von 0,001 (E-0.5), 0,004 (E0), 0,003 (E0.5). Die Gruppen unterschieden sich, zu jedem der drei Zeitpunkte (E-0.5, E0, E0.5) hinsichtlich des medianen Gewichts signifikant. Tiere, die trächtig wurden, hatten zu jedem der drei Zeitpunkte ein signifikant höheres Gewicht als Tiere, die nicht trächtig wurden.

### 6.3.3 Logistisches Regressionsmodell

Im Anschluss wurden logistische Regressionsmodelle für jeden Zeitpunkt gerechnet. Das Ziel der Modellberechnung war es, den Einfluss des Startgewichtes auf die Chance einer Trächtigkeit zu bestimmen. Als abhängige Variable wurde der Trächtigungsstatus gewählt, als unabhängige Variable das Ausgangsgewicht zu den Zeitpunkten E-0.5, E0.5 und E0. Nachfolgend wird die, zur Fragestellung passende, logistische Regressionsgleichung dargestellt:

$$P(y = \text{trächtig} | x_{\text{Ausgangsgewicht}}) = \frac{e^{\beta_0 + \beta_{\text{Ausgangsgewicht}} \times x_{\text{Ausgangsgewicht}}}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_{\text{Ausgangsgewicht}} \times x_{\text{Ausgangsgewicht}}}}$$

Formel 5: Logistische Regressionsgleichung:  $P(y=\text{trächtig} | x_{\text{Ausgangsgewicht}}) = \text{Eintrittswahrscheinlichkeit}$  „Trächtigkeit“,  $\beta_0 = \text{Regressionskonstante}$ ,  $\beta_{\text{Ausgangsgewicht}} = \text{Regressionskoeffizient}$ ,  $x_{\text{Ausgangsgewicht}} = \text{Ausgangsgewicht an Tag } E(x) \text{ in [g]}$  (mod. nach (Weiß 2010))

#### 6.3.3.1 Modell zum Zeitpunkt E-0.5

Der Regressionskoeffizient beträgt 0,454. Die Chance einer Trächtigkeit steigt mit steigendem Gewicht. Der p-Wert liegt bei 0,002; der Einfluss des Ausgangsgewichts auf die Chance einer Trächtigkeit zum Zeitpunkt E-0.5 ist signifikant. Ein um ein Gramm höheres Körpergewicht, erhöht die Chance einer Trächtigkeit um den Faktor 1,575 (OR). Nagelkerkes-R<sup>2</sup> nimmt einen Wert von 0,04 an; die Modellgüte ist nicht gut.

Tabelle 45: E-0.5: Ausgangsgewicht

Variablen in der Gleichung						
	Regressionskoeffizient <u>B</u>	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
E-0.5	,454	,148	9,435	1	,002	1,575
<u>Konstante</u>	-10,700	2,853	14,070	1	,000	,000

### 6.3.3.2 Modell zum Zeitpunkt E0.5

Der Regressionskoeffizient beträgt 0,389. Die Chance einer Trächtigkeit steigt mit steigendem Gewicht. Der p-Wert liegt bei 0,006; der Einfluss des Ausgangsgewichts auf die Chance einer Trächtigkeit zum Zeitpunkt E0.5 ist signifikant. Ein um ein Gramm höheres Körpergewicht, erhöht die Chance einer Trächtigkeit um den Faktor 1,475 (OR). Nagelkerkes-R<sup>2</sup> nimmt einen Wert von 0,027 an; die Modellgüte ist nicht gut.

Tabelle 46: E0.5: Ausgangsgewicht

Variablen in der Gleichung						
	Regressionskoeffizient <u>B</u>	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
<u>E0.5</u>	,389	,143	7,426	1	,006	1,475
<u>Konstante</u>	-9,503	2,764	11,824	1	,001	,000

### 6.3.3.3 Modell zum Zeitpunkt E0

Der Regressionskoeffizient beträgt 0,355. Die Chance einer Trächtigkeit steigt mit steigendem Gewicht. Der p-Wert liegt bei 0,012; der Einfluss des Ausgangsgewichts auf die Chance einer Trächtigkeit zum Zeitpunkt E0 ist somit signifikant. Ein um ein Gramm höheres Körpergewicht, erhöht die Chance einer Trächtigkeit um den Faktor 1,426 (OR). Nagelkerkes-R<sup>2</sup> nimmt einen Wert von 0,022 an; die Modellgüte ist nicht gut.

Tabelle 47: E0: Ausgangsgewicht

Variablen in der Gleichung						
	Regressionskoeffizient <u>B</u>	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
<u>E0</u>	,355	,141	6,354	1	,012	1,426
<u>Konstante</u>	-8,881	2,725	10,622	1	,001	,000

#### 6.3.3.4 Zusammenfassung

Für jede Variable des Ausgangsgewichtes (E-0.5, E0.5, E0) ergibt sich ein signifikanter Einfluss auf die Chance einer Trächtigkeit. Die niedrige Modellgüte zeigt, dass es noch weiterer relevanter Einflussgrößen auf die Wahrscheinlichkeit einer Trächtigkeit gibt, welche durch dieses Modell nicht berücksichtigt werden.

### 6.4 Inwiefern spielen Verpaarungseffekte eine Rolle – Trächtigkeitsraten und Ausgangsgewicht

Von Interesse war, ob sich zwischen den Verpaarungsgruppen Unterschiede hinsichtlich der Trächtigkeitsraten und der Ausgangsgewichte auftraten.

Deshalb wurden die Trächtigkeitsraten pro Verpaarungsgruppe berechnet. Anschließend wurde auf einen Zusammenhang zwischen Verpaarungsgruppen und Trächtigkeitsstatus (trächtig/nicht-trächtig) getestet.

Nachdem sich statistisch Hinweise darauf ergeben hatten, dass das Ausgangsgewicht der Tiere einen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit hatte, trächtig zu werden, stellte sich die Frage, ob sich die Verpaarungsgruppen hinsichtlich des Ausgangsgewichtes unterschieden.

#### 6.4.1 Trächtigkeitsraten

Insgesamt wurden 11,6% der 580 Tiere trächtig. Innerhalb der Verpaarungsgruppen konnten unterschiedliche Trächtigkeitsraten beobachtet werden; zwischen 0 und 25 Prozent der Tiere wurden trächtig. Der höchste Anteil trächtiger Tiere, konnten mit 25,0 Prozent in „Gruppe 5“ verzeichnet werden. In „Gruppe 14“ war keine Trächtigkeit festzustellen.

Tabelle 48: Trächtigkeitsraten der Verpaarungsgruppen - absolute und relative Häufigkeiten

Trächtigkeitsraten der Verpaarungsgruppen					
		Trächtigkeitsstatus			
		nicht-trächtig		trächtig	
		Gültige N	rel. Anteil (%)	Gültige N	rel. Anteil (%)
Verpaarungs- gruppe	3	19	79,17%	5	20,83%
	4	43	89,58%	5	10,42%
	5	36	75,00%	12	25,00%

Trächtigkeitsraten der Verpaarungsgruppen					
		Trächtigkeitsstatus			
		nicht-trächtig		trächtig	
		Gültige N	rel. Anteil (%)	Gültige N	rel. Anteil (%)
	7	45	93,75%	3	6,25%
	8	39	81,25%	9	18,75%
	9	41	85,42%	7	14,58%
	10	42	87,50%	6	12,50%
	11	44	91,67%	4	8,33%
	12	46	95,83%	2	4,17%
	13	44	91,67%	4	8,33%
	14	28	100,00%	0	0,00%
	15	43	89,58%	5	10,42%
	16	43	89,58%	5	10,42%

#### 6.4.1.1 Chi<sup>2</sup>-Test

Zur Durchführung des Chi<sup>2</sup>-Tests auf Unabhängigkeit zwischen Verpaarungsgruppe und Trächtigkeitsstatus wurde eine Kreuztabelle erstellt: Die Tabelle stellt die Anzahl der trächtigen und nicht-trächtigen Tiere getrennt nach Verpaarungsgruppe dar. Dabei enthält die Zeile „Erwartete Anzahl“ die Zahl an Trächtigkeiten, welche zu erwarten wären, wären die Variablen voneinander unabhängig.

Tabelle 49: Kreuztabelle Verpaarungsgruppe\*Trächtigkeitsstatus; Verpaarungsgruppe mit Angaben zu Monat und Jahr der Verpaarung

Verpaarungsgruppe * Trächtigkeitsstatus					
			Trächtigkeitsstatus		Gesamt
			nicht-trächtig	trächtig	
<b>Verpaarungsgruppe</b>  <b>(Monat/Jahr d. Verpaarung)</b>	<b>3</b> <b>(März 2013)</b>	Anzahl	19	5	24
		Erwartete Anzahl	21,2	2,8	24,0
	<b>4</b> <b>(April 2013)</b>	Anzahl	43	5	48
		Erwartete Anzahl	42,5	5,5	48,0
	<b>5</b> <b>(April 2013)</b>	Anzahl	36	12	48
		Erwartete Anzahl	42,5	5,5	48,0

Verpaarungsgruppe * Trächtigkeitsstatus					
		Trächtigkeitsstatus		Gesamt	
		nicht-trächtig	trächtig		
	<b>7</b> <b>(Juni 2013)</b>	Anzahl	45	3	48
		Erwartete Anzahl	42,5	5,5	48,0
	<b>8</b> <b>(Juli 2013)</b>	Anzahl	39	9	48
		Erwartete Anzahl	42,5	5,5	48,0
	<b>9</b> <b>(Juli 2013)</b>	Anzahl	41	7	48
		Erwartete Anzahl	42,5	5,5	48,0
	<b>10</b> <b>(August 2013)</b>	Anzahl	42	6	48
		Erwartete Anzahl	42,5	5,5	48,0
	<b>11</b> <b>(September 2013)</b>	Anzahl	44	4	48
		Erwartete Anzahl	42,5	5,5	48,0
	<b>12</b> <b>(Oktober 2013)</b>	Anzahl	46	2	48
		Erwartete Anzahl	42,5	5,5	48,0
	<b>13</b> <b>(November 2013)</b>	Anzahl	44	4	48
		Erwartete Anzahl	42,5	5,5	48,0
	<b>14</b> <b>(November 2013)</b>	Anzahl	28	0	28
		Erwartete Anzahl	24,8	3,2	28,0
	<b>15</b> <b>(Januar 2014)</b>	Anzahl	43	5	48
		Erwartete Anzahl	42,5	5,5	48,0
<b>16</b> <b>(Januar 2014)</b>	Anzahl	43	5	48	
	Erwartete Anzahl	42,5	5,5	48,0	
Gesamt	Anzahl	513	67	580	
	Erwartete Anzahl	513,0	67,0	580,0	

Der Pearson-Chi<sup>2</sup>-Test lieferte einen p-Wert von 0,036. Dieser Wert lag unter dem 5%-Signifikanzniveau. Es bestand eine Abhängigkeit zwischen Verpaarungsgruppe und Trächtigkeitsstatus.

Tabelle 50:  $\chi^2$ -Test auf Abhängigkeit zwischen Verpaarungsgruppe und Trächtigkeitsstatus

Chi-Quadrat-Tests			
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	22,123	12	,036
Anzahl der gültigen Fälle	580		

Der Signifikanztest deutete einen Zusammenhang zwischen der Zugehörigkeit zu einer bestimmten Verpaarungsgruppe und dem Trächtigkeitsstatus an. Allerdings lassen sich daraus keine Rückschlüsse auf die Kausalität des Zusammenhangs ziehen. Um eine Ursache auszumachen, waren theoretische Überlegungen erforderlich, welche im Kapitel Diskussion erörtert werden.

## 6.4.2 Verpaarungsgruppeneffekte hinsichtlich des Ausgangsgewicht

### 6.4.2.1 Deskriptive Statistik

Es wurden Daten von 580 Tieren aus 13 Verpaarungsgruppen analysiert. Für jede Verpaarungsgruppe wurden in einem ersten Schritt Lage- und Streuungsparameter der Gewichte an Tag E-0.5, E0 und E0.5 berechnet und in Form von Boxplots graphisch dargestellt. Eine Tabelle der Lage- und Streuungsparameter findet sich im Anhang (vgl. Anhang Tabelle F).

#### a. Gewichte an Tag E-0.5

Zum Zeitpunkt E-0.5 lagen keine Messwerte für die Verpaarungsgruppen 4 und 9 vor. Das höchste mediane Gewicht wiesen die Tiere der „Verpaarungsgruppe 7“ mit 20,1 Gramm auf. Mit einem medianen Gewicht von 17,6 Gramm, waren die Tiere der „Verpaarungsgruppe 12“ zum Zeitpunkt E-0.5 am leichtesten.

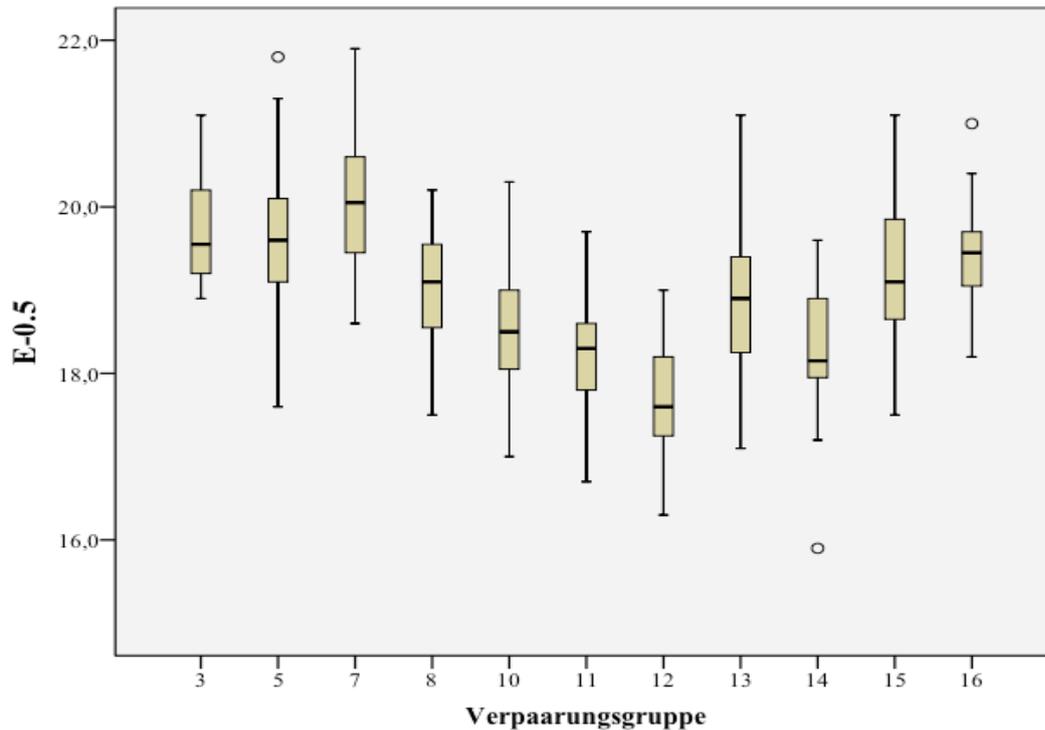


Abbildung 10: Ausgangsgewichte in Gramm [g] an Tag E-0.5 getrennt nach Verpaarungsgruppen

b. Gewichte an Tag E0.5

Zum Zeitpunkt E0.5 lagen Messwerte für alle Verpaarungsgruppen vor. Das höchste mediane Gewicht wiesen die Tiere der „Verpaarungsgruppe 9“ mit 19,9 Gramm auf. Mit einem medianen Gewicht von 17,7 Gramm, waren die Tiere der „Verpaarungsgruppe 12“ zum Zeitpunkt E0.5 am leichtesten.

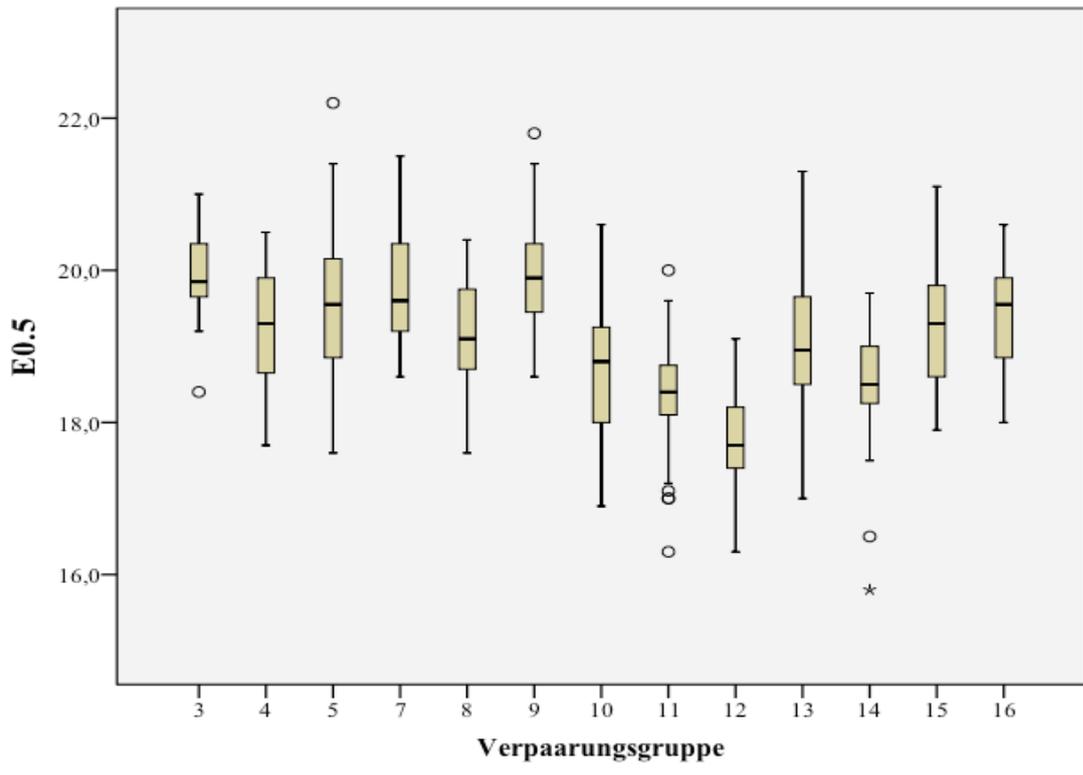


Abbildung 11: Ausgangsgewichte in Gramm [g] an Tag E0.5 getrennt nach Verpaarungsgruppen

c. Gewichte an Tag E0

Zum Zeitpunkt E0 lagen Messwerte für alle Verpaarungsgruppen vor. Das höchste mediane Gewicht wiesen die Tiere der „Verpaarungsgruppe 9“ mit 19,9 Gramm auf. Mit einem medianen Gewicht von 17,7 Gramm, waren die Tiere der „Verpaarungsgruppe 12“ zum Zeitpunkt E0 am leichtesten.

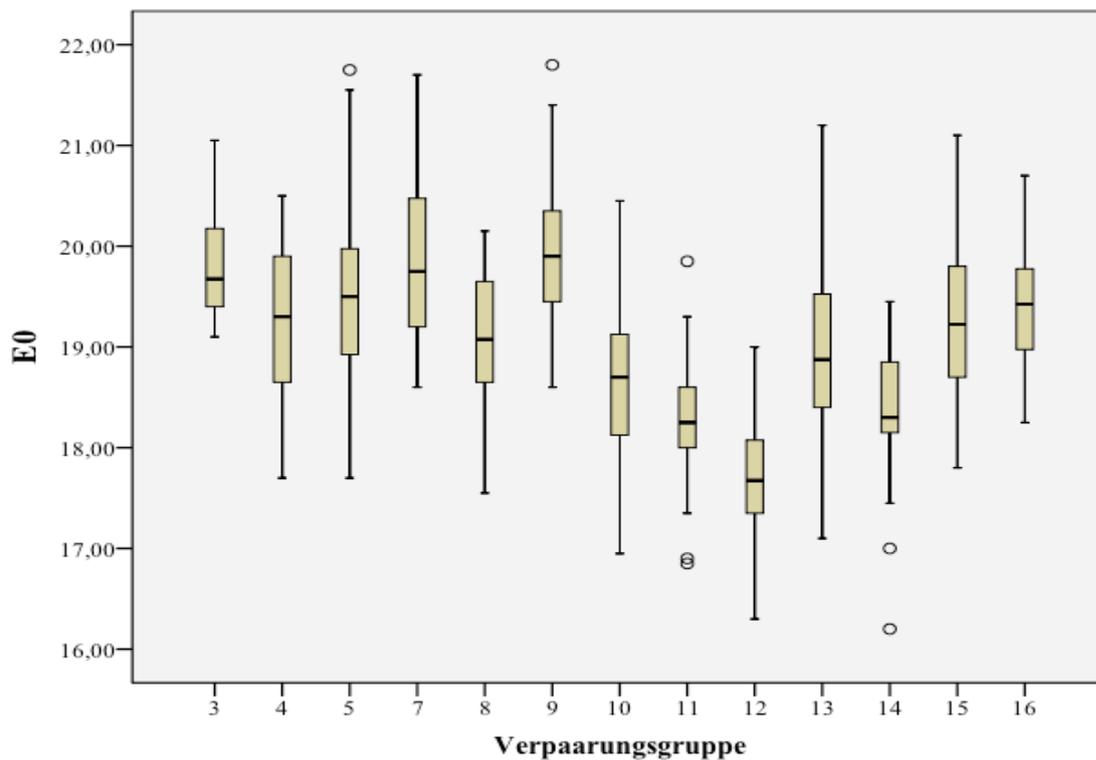


Abbildung 12: Ausgangsgewichte in Gramm [g] an Tag E0 getrennt nach Verpaarungsgruppen

#### 6.4.2.2 Statistische Tests

Die Durchführung der statistischen Tests beschränkte sich auf die Ausgangsgewichte zum Zeitpunkt E0.

##### a. Einfaktorielle ANOVA und Kruskal-Wallis-Test

Zum Vergleich der mittleren Ausgangsgewichte der Verpaarungsgruppen untereinander, wurde die einfaktorielle ANOVA durchgeführt.

Tabelle 51: Einfaktorielle ANOVA: Gewichte zum Zeitpunkt E0

ONEWAY ANOVA					
<b>E0</b>					
	<u>Quadratsumme</u>	<u>df</u>	<u>Mittel der Quadrate</u>	<u>F</u>	<u>Signifikanz</u>
Zwischen den Gruppen	223,335	12	18,611	34,417	,000
Innerhalb der Gruppen	300,122	555	,541		
Gesamt	523,458	567			

Der p-Wert betrug 0,000. Der Effekt war damit als signifikant zu werten; das mittlere Ausgangsgewicht an Tag E0 unterschied sich zwischen mindestens zwei Verpaarungsgruppen signifikant.

Da das mittlere Ausgangsgewicht in „Verpaarungsgruppe 14“ nicht normalverteilt war, wurde zusätzlich der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt.

Tabelle 52: Kruskal Wallis-Test: Gewichte zum Zeitpunkt E0

Kruskal-Wallis Test	
	<b>E0</b>
Chi-Quadrat	242,443
df	12
Asymptotische Signifikanz	,000

Der p-Wert betrug 0,000. Der Effekt war signifikant; die Verteilung des Ausgangsgewichts an Tag E0 unterschied sich zwischen mindestens zwei Verpaarungsgruppen signifikant.

In 1 von 13 Fällen sollte keine Normalverteilung angenommen werden; zum Zeitpunkt E0 waren die Daten der „Verpaarungsgruppe 14“ nicht normalverteilt. Der p-Wert des Kolmogorov-Smirnov-Tests lag mit 0,4 knapp unter dem 5%-Signifikanzniveau. Da die ANOVA robust gegenüber Verletzungen der Verteilungsannahme ist und diese nur in einem Fall vorliegt, wurde der Post-hoc-Test nur für die ANOVA und nicht für den Kruskal-Wallis-Test durchgeführt.

#### b. Post-hoc-Tests mit Bonferroni-Adjustierung

Um zu klären, welche Verpaarungsgruppen sich im Detail voneinander unterschieden wurden Post-hoc-Tests durchgeführt und nach Bonferroni adjustiert.

##### „Verpaarungsgruppe 3“

An Tag E0 wogen Mäuse der „Verpaarungsgruppe 3“ im Mittel 19,8 Gramm. Das mittlere Ausgangsgewicht der „Verpaarungsgruppe 3“ unterschied sich signifikant von den mittleren Ausgangsgewichten der Verpaarungsgruppen 8, 10, 11, 12, 13 und 14.

Tabelle 53: Multiples Testen: „Verpaarungsgruppe 3“ - Gewichte (E0)

Mehrfachvergleiche						
(I) batch	(J) batch	Mittlere Differenz (I-J) in [g]	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
3	4	,56042	,18384	,188	-,0707	1,1916
	5	,25938	,18384	1,000	-,3718	,8905
	7	-,05417	,18384	1,000	-,6853	,5770
	8	,73229	,18384	,006	,1011	1,3635
	9	-,13472	,19379	1,000	-,8000	,5306
	10	1,13958	,18384	,000	,5084	1,7707
	11	1,48333	,18384	,000	,8522	2,1145
	12	2,06979	,18384	,000	1,4386	2,7010
	13	,78854	,18384	,002	,1574	1,4197
	14	1,44881	,20456	,000	,7465	2,1511
	15	,53958	,18384	,271	-,0916	1,1707
16	,43125	,18384	1,000	-,1999	1,0624	

## „Verpaarungsgruppe 4“

An Tag E0 wogen Mäuse der „Verpaarungsgruppe 4“ im Mittel 19,2 Gramm. Das mittlere Ausgangsgewicht der „Verpaarungsgruppe 4“ unterschied sich signifikant von den mittleren Ausgangsgewichten der Verpaarungsgruppen 7, 9, 10, 11, 12 und 14.

Tabelle 54: Multiples Testen: „Verpaarungsgruppe 4“ - Gewichte (E0)

Mehrfachvergleiche						
(I) batch	(J) batch	Mittlere Differenz (I-J) in [g]	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
4	3	-,56042	,18384	,188	-1,1916	,0707
	5	-,30104	,15011	1,000	-,8164	,2143
	7	-,61458	,15011	,004	-1,1299	-,0992
	8	,17187	,15011	1,000	-,3435	,6872
	9	-,69514	,16213	,002	-1,2518	-,1385
	10	,57917	,15011	,010	,0638	1,0945
	11	,92292	,15011	,000	,4076	1,4383
	12	1,50938	,15011	,000	,9940	2,0247
	13	,22813	,15011	1,000	-,2872	,7435
	14	,88839	,17487	,000	,2880	1,4887
	15	-,02083	,15011	1,000	-,5362	,4945
16	-,12917	,15011	1,000	-,6445	,3862	

„Verpaarungsgruppe 5“

An Tag E0 betrug das mittlere Gewicht der „Verpaarungsgruppe 5“ 19,5 Gramm. Das mittlere Ausgangsgewicht der „Verpaarungsgruppe 5“ unterschied sich signifikant von den mittleren Ausgangsgewichten der Verpaarungsgruppen 10, 11, 12, 13 und 14.

Tabelle 55: Multiples Testen: „Verpaarungsgruppe 5“ - Gewichte (E0)

Mehrfachvergleiche						
(I) batch	(J) batch	Mittlere Differenz (I-J) in [g]	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
5	3	-,25938	,18384	1,000	-,8905	,3718
	4	,30104	,15011	1,000	-,2143	,8164
	7	-,31354	,15011	1,000	-,8289	,2018
	8	,47292	,15011	,134	-,0424	,9883
	9	-,39410	,16213	1,000	-,9507	,1625
	10	,88021	,15011	,000	,3649	1,3955
	11	1,22396	,15011	,000	,7086	1,7393
	12	1,81042	,15011	,000	1,2951	2,3258
	13	,52917	,15011	,036	,0138	1,0445
	14	1,18943	,17487	,000	,5891	1,7898
	15	,28021	,15011	1,000	-,2351	,7955
16	,17188	,15011	1,000	-,3435	,6872	

„Verpaarungsgruppe 7“

An Tag E0 betrug das mittlere Gewicht der „Verpaarungsgruppe 7“ 19,9 Gramm. Das mittlere Ausgangsgewicht der „Verpaarungsgruppe 7“ unterschied sich signifikant von den mittleren Ausgangsgewichten der Verpaarungsgruppen 4, 8, 10, 11, 12, 13, 14 und 15.

Tabelle 56: Multiples Testen: „Verpaarungsgruppe 7“ - Gewichte (E0)

Mehrfachvergleiche						
(I) batch	(J) batch	Mittlere Differenz (I-J) in [g]	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
7	3	,05417	,18384	1,000	-,5770	,6853
	4	,61458	,15011	,004	,0992	1,1299
	5	,31354	,15011	1,000	-,2018	,8289
	8	,78646	,15011	,000	,2711	1,3018
	9	-,08056	,16213	1,000	-,6372	,4761
	10	1,19375	,15011	,000	,6784	1,7091
	11	1,53750	,15011	,000	1,0222	2,0528
	12	2,12396	,15011	,000	1,6086	2,6393

Mehrfachvergleiche						
(I) batch	(J) batch	Mittlere Differenz (I-J) in [g]	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
	13	,84271	,15011	,000	,3274	1,3580
	14	1,50298	,17487	,000	,9026	2,1033
	15	,59375	,15011	,007	,0784	1,1091
	16	,48542	,15011	,101	-,0299	1,0008

*„Verpaarungsgruppe 8“*

An Tag E0 wogen Mäuse der „Verpaarungsgruppe 8“ im Mittel 19,1 Gramm. Das mittlere Ausgangsgewicht der „Verpaarungsgruppe 8“ unterschied sich signifikant von den mittleren Ausgangsgewichten der Verpaarungsgruppen 3, 7, 9, 11, 12 und 14.

Tabelle 57: Multiples Testen: „Verpaarungsgruppe 8“ - Gewichte (E0)

Mehrfachvergleiche						
(I) batch	(J) batch	Mittlere Differenz (I-J) in [g]	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
8	3	-,73229	,18384	,006	-1,3635	-,1011
	4	-,17187	,15011	1,000	-,6872	,3435
	5	-,47292	,15011	,134	-,9883	,0424
	7	-,78646	,15011	,000	-1,3018	-,2711
	9	-,86701	,16213	,000	-1,4236	-,3104
	10	,40729	,15011	,536	-,1080	,9226
	11	,75104	,15011	,000	,2357	1,2664
	12	1,33750	,15011	,000	,8222	1,8528
	13	,05625	,15011	1,000	-,4591	,5716
	14	,71652	,17487	,004	,1162	1,3169
	15	-,19271	,15011	1,000	-,7080	,3226
	16	-,30104	,15011	1,000	-,8164	,2143

*„Verpaarungsgruppe 9“*

An Tag E0 betrug das mittlere Gewicht der „Verpaarungsgruppe 9“ 19,9 Gramm. Das mittlere Ausgangsgewicht der „Verpaarungsgruppe 9“ unterschied sich signifikant von den mittleren Ausgangsgewichten der Verpaarungsgruppen 4, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15 und 16.

Tabelle 58: Multiples Testen: „Verpaarungsgruppe 9“ - Gewichte (E0)

Mehrfachvergleiche						
(I) batch	(J) batch	Mittlere Differenz (I-J) in [g]	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
9	3	,13472	,19379	1,000	-,5306	,8000
	4	,69514	,16213	,002	,1385	1,2518
	5	,39410	,16213	1,000	-,1625	,9507
	7	,08056	,16213	1,000	-,4761	,6372
	8	,86701	,16213	,000	,3104	1,4236
	10	1,27431	,16213	,000	,7177	1,8309
	11	1,61806	,16213	,000	1,0614	2,1747
	12	2,20451	,16213	,000	1,6479	2,7611
	13	,92326	,16213	,000	,3666	1,4799
	14	1,58353	,18529	,000	,9474	2,2197
	15	,67431	,16213	,003	,1177	1,2309
16	,56597	,16213	,041	,0093	1,1226	

## „Verpaarungsgruppe 10“

An Tag E0 wogen Mäuse der „Verpaarungsgruppe 10“ im Mittel 18,7 Gramm. Das mittlere Ausgangsgewicht der „Verpaarungsgruppe 10“ unterschied sich signifikant von den mittleren Ausgangsgewichten der Verpaarungsgruppen 3, 4, 5, 7, 9, 12, 15 und 16.

Tabelle 59: Multiples Testen: „Verpaarungsgruppe 10“ - Gewichte (E0)

Mehrfachvergleiche						
(I) batch	(J) batch	Mittlere Differenz (I-J) in [g]	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
10	3	-1,13958	,18384	,000	-1,7707	-,5084
	4	-,57917	,15011	,010	-1,0945	-,0638
	5	-,88021	,15011	,000	-1,3955	-,3649
	7	-1,19375	,15011	,000	-1,7091	-,6784
	8	-,40729	,15011	,536	-,9226	,1080
	9	-1,27431	,16213	,000	-1,8309	-,7177
	11	,34375	,15011	1,000	-,1716	,8591
	12	,93021	,15011	,000	,4149	1,4455
	13	-,35104	,15011	1,000	-,8664	,1643
	14	,30923	,17487	1,000	-,2911	,9096
	15	-,60000	,15011	,006	-1,1153	-,0847
16	-,70833	,15011	,000	-1,2237	-,1930	

„Verpaarungsgruppe 11“

An Tag E0 wogen Mäuse der „Verpaarungsgruppe 11“ im Mittel 18,3 Gramm. Das mittlere Ausgangsgewicht der „Verpaarungsgruppe 11“ unterschied sich signifikant von den mittleren Ausgangsgewichten der Verpaarungsgruppen 3, 4, 5, 7, 8, 9, 12, 13, 15 und 16.

Tabelle 60: Multiples Testen: „Verpaarungsgruppe 11“ - Gewichte (E0)

Mehrfachvergleiche						
(I) batch	(J) batch	Mittlere Differenz (I-J) in [g]	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
11	3	-1,48333	,18384	,000	-2,1145	-,8522
	4	-,92292	,15011	,000	-1,4383	-,4076
	5	-1,22396	,15011	,000	-1,7393	-,7086
	7	-1,53750	,15011	,000	-2,0528	-1,0222
	8	-,75104	,15011	,000	-1,2664	-,2357
	9	-1,61806	,16213	,000	-2,1747	-1,0614
	10	-,34375	,15011	1,000	-,8591	,1716
	12	,58646	,15011	,008	,0711	1,1018
	13	-,69479	,15011	,000	-1,2101	-,1795
	14	-,03452	,17487	1,000	-,6349	,5658
	15	-,94375	,15011	,000	-1,4591	-,4284
16	-1,05208	,15011	,000	-1,5674	-,5367	

„Verpaarungsgruppe 12“

An Tag E0 betrug das mittlere Gewicht der „Verpaarungsgruppe 12“ 17,7 Gramm. Das mittlere Ausgangsgewicht der „Verpaarungsgruppe 12“ unterschied sich signifikant von den mittleren Ausgangsgewichten aller anderen Verpaarungsgruppen.

Tabelle 61: Multiples Testen: „Verpaarungsgruppe 12“ - Gewichte (E0)

Mehrfachvergleiche						
(I) batch	(J) batch	Mittlere Differenz (I-J) in [g]	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
12	3	-2,06979	,18384	,000	-2,7010	-1,4386
	4	-1,50938	,15011	,000	-2,0247	-,9940
	5	-1,81042	,15011	,000	-2,3258	-1,2951
	7	-2,12396	,15011	,000	-2,6393	-1,6086
	8	-1,33750	,15011	,000	-1,8528	-,8222
	9	-2,20451	,16213	,000	-2,7611	-1,6479

Mehrfachvergleiche						
(I) batch	(J) batch	Mittlere Differenz (I-J) in [g]	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
	10	-,93021	,15011	,000	-1,4455	-,4149
	11	-,58646	,15011	,008	-1,1018	-,0711
	13	-1,28125	,15011	,000	-1,7966	-,7659
	14	-,62098	,17487	,032	-1,2213	-,0206
	15	-1,53021	,15011	,000	-2,0455	-1,0149
	16	-1,63854	,15011	,000	-2,1539	-1,1232

„Verpaarungsgruppe 13“

An Tag E0 wogen Mäuse der „Verpaarungsgruppe 13“ im Mittel 19,0 Gramm. Das mittlere Ausgangsgewicht der „Verpaarungsgruppe 13“ unterschied sich signifikant von den mittleren Ausgangsgewichten der Verpaarungsgruppen 3, 5, 7, 9, 11, 12, und 14.

Tabelle 62: Multiples Testen: „Verpaarungsgruppe 13“ - Gewichte (E0)

Mehrfachvergleiche						
(I) batch	(J) batch	Mittlere Differenz (I-J) in [g]	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
13	3	-,78854	,18384	,002	-1,4197	-,1574
	4	-,22813	,15011	1,000	-,7435	,2872
	5	-,52917	,15011	,036	-1,0445	-,0138
	7	-,84271	,15011	,000	-1,3580	-,3274
	8	-,05625	,15011	1,000	-,5716	,4591
	9	-,92326	,16213	,000	-1,4799	-,3666
	10	,35104	,15011	1,000	-,1643	,8664
	11	,69479	,15011	,000	,1795	1,2101
	12	1,28125	,15011	,000	,7659	1,7966
	14	,66027	,17487	,014	,0599	1,2606
	15	-,24896	,15011	1,000	-,7643	,2664
16	-,35729	,15011	1,000	-,8726	,1580	

„Verpaarungsgruppe 14“

An Tag E0 wogen Mäuse der „Verpaarungsgruppe 14“ im Mittel 18,4 Gramm. Das mittlere Ausgangsgewicht der „Verpaarungsgruppe 14“ unterschied sich signifikant von den mittleren Ausgangsgewichten der Verpaarungsgruppen 3, 4, 5, 7, 8, 9, 12, 13, 15 und 16.

Table 63: Multiples Testen: „Verpaarungsgruppe 14“ - Gewichte (E0)

Mehrfachvergleiche						
(I) batch	(J) batch	Mittlere Differenz (I-J) in [g]	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
14	3	-1,44881	,20456	,000	-2,1511	-,7465
	4	-,88839	,17487	,000	-1,4887	-,2880
	5	-1,18943	,17487	,000	-1,7898	-,5891
	7	-1,50298	,17487	,000	-2,1033	-,9026
	8	-,71652	,17487	,004	-1,3169	-,1162
	9	-1,58353	,18529	,000	-2,2197	-,9474
	10	-,30923	,17487	1,000	-,9096	,2911
	11	,03452	,17487	1,000	-,5658	,6349
	12	,62098	,17487	,032	,0206	1,2213
	13	-,66027	,17487	,014	-1,2606	-,0599
	15	-,90923	,17487	,000	-1,5096	-,3089
16	-1,01756	,17487	,000	-1,6179	-,4172	

„Verpaarungsgruppe 15“

An Tag E0 betrug das mittlere Gewicht der „Verpaarungsgruppe 15“ 19,3 Gramm. Das mittlere Ausgangsgewicht der „Verpaarungsgruppe 15“ unterschied sich signifikant von den mittleren Ausgangsgewichten der Verpaarungsgruppen 7, 9, 10, 11, 12 und 14.

Table 64: Multiples Testen: „Verpaarungsgruppe 15“ - Gewichte (E0)

Mehrfachvergleiche						
(I) batch	(J) batch	Mittlere Differenz (I-J) in [g]	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
15	3	-,53958	,18384	,271	-1,1707	,0916
	4	,02083	,15011	1,000	-,4945	,5362
	5	-,28021	,15011	1,000	-,7955	,2351
	7	-,59375	,15011	,007	-1,1091	-,0784
	8	,19271	,15011	1,000	-,3226	,7080
	9	-,67431	,16213	,003	-1,2309	-,1177

Mehrfachvergleiche						
(I) batch	(J) batch	Mittlere Differenz (I-J) in [g]	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
	10	,60000	,15011	,006	,0847	1,1153
	11	,94375	,15011	,000	,4284	1,4591
	12	1,53021	,15011	,000	1,0149	2,0455
	13	,24896	,15011	1,000	-,2664	,7643
	14	,90923	,17487	,000	,3089	1,5096
	16	-,10833	,15011	1,000	-,6237	,4070

„Verpaarungsgruppe 16“

An Tag E0 betrug das mittlere Gewicht der „Verpaarungsgruppe 16“ 19,4 Gramm. Das mittlere Ausgangsgewicht der „Verpaarungsgruppe 16“ unterschied sich signifikant von den mittleren Ausgangsgewichten der Verpaarungsgruppen 9, 10, 11, 12 und 14.

Tabelle 65: Multiples Testen: „Verpaarungsgruppe 16“ - Gewichte (E0)

Mehrfachvergleiche						
(I) batch	(J) batch	Mittlere Differenz (I-J) in [g]	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
16	3	-,43125	,18384	1,000	-1,0624	,1999
	4	,12917	,15011	1,000	-,3862	,6445
	5	-,17188	,15011	1,000	-,6872	,3435
	7	-,48542	,15011	,101	-1,0008	,0299
	8	,30104	,15011	1,000	-,2143	,8164
	9	-,56597	,16213	,041	-1,1226	-,0093
	10	,70833	,15011	,000	,1930	1,2237
	11	1,05208	,15011	,000	,5367	1,5674
	12	1,63854	,15011	,000	1,1232	2,1539
	13	,35729	,15011	1,000	-,1580	,8726
	14	1,01756	,17487	,000	,4172	1,6179
	15	,10833	,15011	1,000	-,4070	,6237

#### 6.4.2.3 Zusammenfassung

Die mittleren Gewichte zum Zeitpunkt E0 unterschieden sich signifikant zwischen den Verpaarungsgruppen. „Verpaarungsgruppe 12“ (Mittelwert = 17,7 g) unterschied sich dabei am deutlichsten; der Mehrfachvergleich der „Verpaarungsgruppe 12“ mit allen anderen Verpaarungsgruppen ergab durchgehend einen signifikanten Unterschied. Abbildung 13 dient

der Veranschaulichung der mittleren Ausgangsgewichte (E0) der Verpaarungsgruppen im Verlauf.

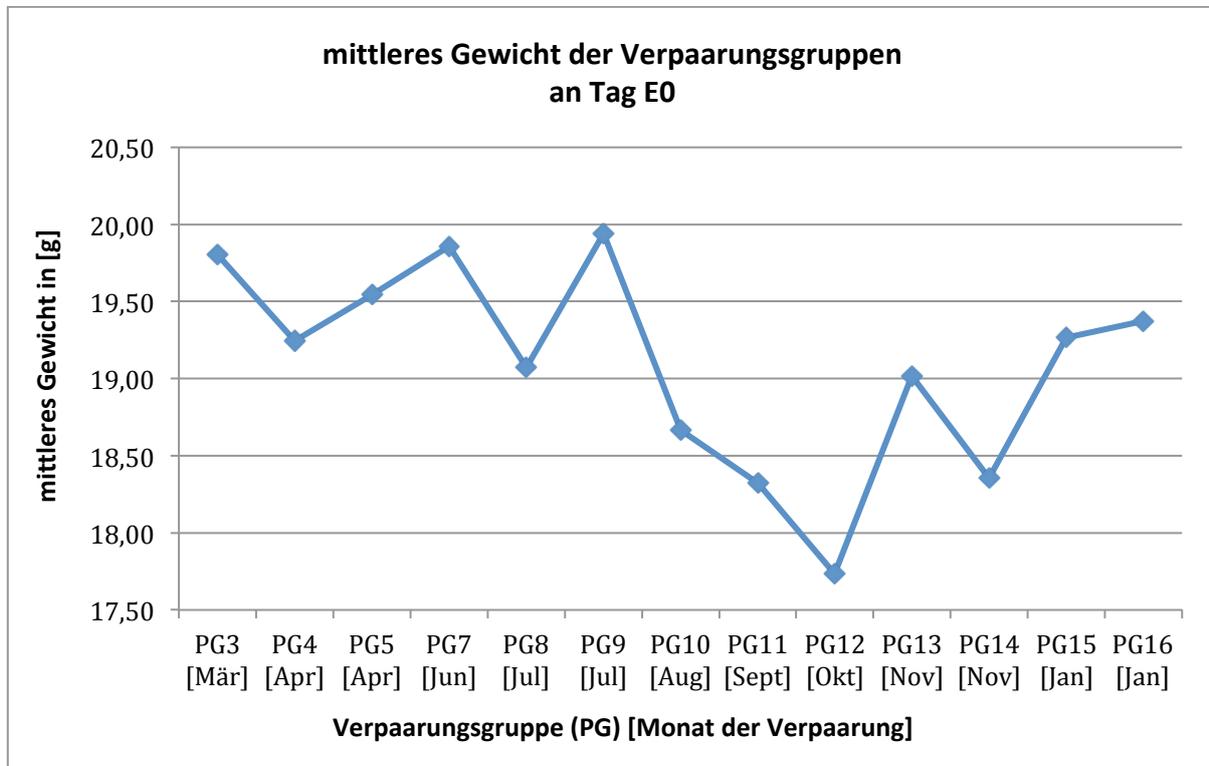


Abbildung 13: mittleres Gewicht [g] der Verpaarungsgruppen (PG) [Monat der Verpaarung] an Tag E0

### 6.4.3 Trächtigkeitsraten und Ausgangsgewichte im Vergleich

Tabelle 66 stellt für jede Verpaarungsgruppe den absoluten und relativen Anteil der nicht-trächtigen und trächtigen Tiere dar. Dabei enthält die linke äußere Spalte zum Vergleich die Gewichtsmittelwerte zum Zeitpunkt E0. Für jede Gruppe wird der jeweilige Monat bzw. das jeweilige Jahr der Verpaarung angegeben.

Tabelle 66: Trächtigkeitsraten der Verpaarungsgruppen und Vergleich mit Ausgangsgewicht (E0) in [g]

Trächtigkeitsraten der Verpaarungsgruppen						
		Trächtigkeitsstatus				Mittelwert des Ausgangsgewichtes an Tag E0 in [g]
		nicht-trächtig		trächtig		
		Gültige N	rel. Anteil (%)	Gültige N	rel. Anteil (%)	
Verpaarungs- gruppe  (Monat/Jahr der Verpaarung)	3 (Mär. 2013)	19	79,17%	5	20,83%	19,80
	4 (Apr. 2013)	43	89,58%	5	10,42%	19,24
	5 (Apr. 2013)	36	75,00%	12	25,00%	19,54
	7 (Jun. 2013)	45	93,75%	3	6,25%	19,86
	8 (Jul. 2013)	39	81,25%	9	18,75%	19,07
	9 (Jul. 2013)	41	85,42%	7	14,58%	19,94
	10 (Aug. 2013)	42	87,50%	6	12,50%	18,66
	11 (Sept. 2013)	44	91,67%	4	8,33%	18,32
	12 (Okt. 2013)	46	95,83%	2	4,17%	17,73
	13 (Nov. 2013)	44	91,67%	4	8,33%	19,02
	14 (Nov. 2013)	28	100,00%	0	0,00%	18,36
	15 (Jan. 2014)	43	89,58%	5	10,42%	19,26
	16 (Jan. 2014)	43	89,58%	5	10,42%	19,37

Die höchste Trächtigkeitsrate, mit 25,0 Prozent, war in „Verpaarungsgruppe 5“ zu verzeichnen. Tiere dieser Gruppe wogen an Tag E0 im Mittel 19,5 Gramm.

Kein Tier der „Verpaarungsgruppe 14“ wurde trächtig; hier betrug das mittlere Ausgangsgewicht 18,4 Gramm.

Das höchste durchschnittliche Ausgangsgewicht (19,9 g) wiesen Mäuse der „Verpaarungsgruppe 9“ auf; die Trächtigkeitsrate belief sich auf 14,6 Prozent.

4,17 Prozent der Tiere aus „Verpaarungsgruppe 12“, welche an Tag E0 im Mittel am wenigsten (17,7 g) wogen, wurden trächtig.

## 6.5 Der Trächtigkeitsstatus lässt sich anhand der Gewichtszunahme in den ersten Tagen der Trächtigkeit prognostizieren

### 6.5.1 Prognose des Trächtigkeitsstatus

Die Gewichte der Tiere unterschieden sich zum Zeitpunkt E0 voneinander. Trächtige Tiere wogen bereits zum Zeitpunkt der Befruchtung (Tag E0) im Mittel signifikant mehr als nicht-trächtige Tiere (vgl. 5.3). Dadurch wurde es nötig, zur Berechnung eines logistischen Regressionsmodells, an Stelle absoluter Gewichtswerte, die mittlere Gewichtsveränderung  $\Delta E(y)$  der trächtigen und nicht-trächtigen Mäuse von Zeitpunkt E0 zu Zeitpunkt E(x) als unabhängige Variable zu wählen. Es erfolgte die Berechnung der mittleren Gewichtsveränderung von Zeitpunkt E0 zu den jeweiligen Zeitpunkten E(x). Eine entsprechende Tabelle mit Angaben zu Lage- und Streuungsparametern findet sich im Anhang (vgl. Anhang Tabelle G).

Im nachfolgendem Liniendiagramm wird die allgemeine mittlere Gewichtsveränderung der Versuchstiere graphisch dargestellt.

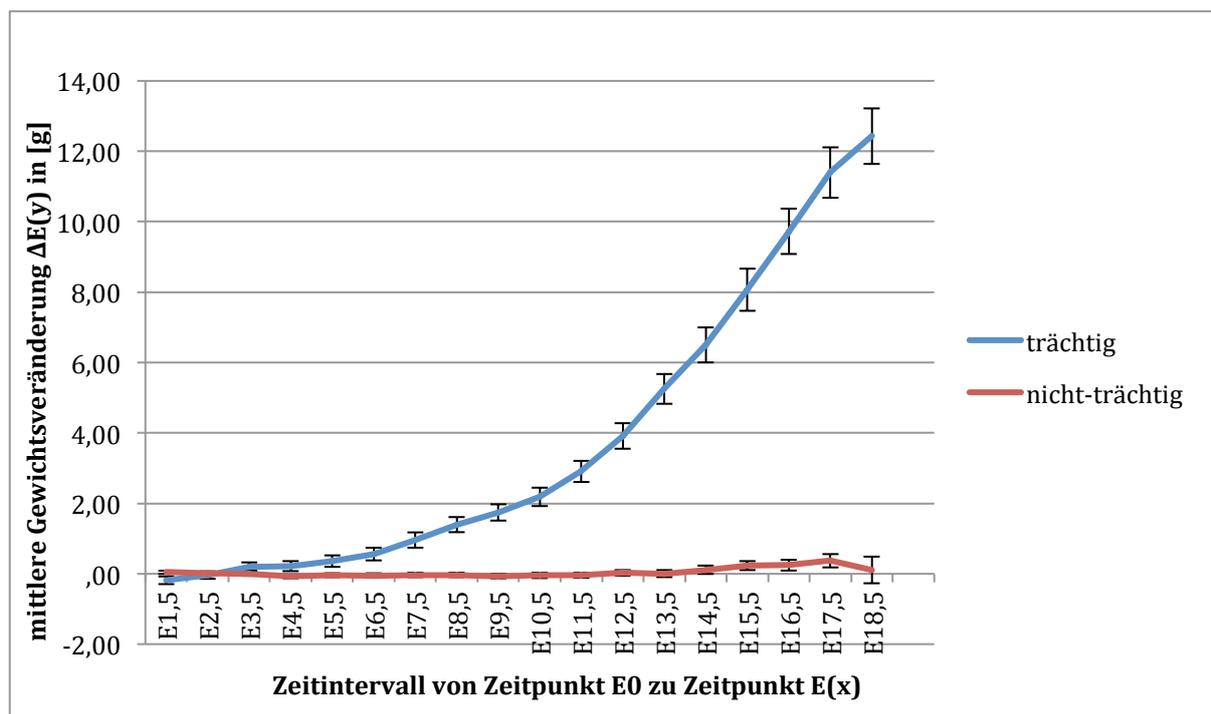


Abbildung 14: mittlere Gewichtsveränderung [g] trächtiger und nicht-trächtiger Tiere jeweils von Zeitpunkt E0 zu Zeitpunkt E(x): Liniendiagramm mit Fehlerbalken [95%-Konfidenzintervall]

Erwartungsgemäß wiesen trächtige Tiere eine stark positive Gewichtsveränderung auf.

Zum Zeitpunkt E1.5 wogen trächtige Mäuse (n=52) im Mittel 0,19 Gramm weniger und nicht-trächtige Mäuse (n=419) im Mittel 0,04 Gramm mehr als an Tag E0.

An Tag E5.5 wogen trächtige Tiere (n=64) durchschnittlich 0,36 Gramm mehr als zum Zeitpunkt E0; für nicht-trächtige (n=503) Tiere belief sich die Gewichtsveränderung in betreffendem Zeitraum im Mittel auf minus 0,04 Gramm.

Vom Zeitpunkt der Befruchtung bis zum Versuchsende (E18.5) lässt sich die mittlere Gewichtszunahme trächtiger Tiere (n=53) im Durchschnitt auf 12,4 Gramm beziffern; nicht-trächtige Mäuse (n=33) wogen an Tag E18.5 durchschnittlich 0,11 Gramm mehr als an Tag E0.

#### 6.5.1.1 Mann-Whitney-U-Test

Für die Gruppenvergleiche der mittleren Gewichtsveränderungen  $\Delta E1.5$ ,  $\Delta E2.5$ ,  $\Delta E3.5$ ,  $\Delta E4.5$ ,  $\Delta E5.5$ ,  $\Delta E6.5$ ,  $\Delta E7.5$ ,  $\Delta E8.5$ ,  $\Delta E9.5$ ,  $\Delta E10.5$ ,  $\Delta E11.5$ ,  $\Delta E12.5$ ,  $\Delta E13.5$ ,  $\Delta E14.5$ ,  $\Delta E15.5$ ,  $\Delta E16.5$ ,  $\Delta E17.5$  und  $\Delta E18.5$  wurden Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt.

Mit Ausnahme der Gewichtsveränderung  $\Delta E2.5$ , lagen die p-Werte jedes Mann-Whitney-U-Tests unter dem 5%-Signifikanzniveau. Es gab somit einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der mittleren Gewichtsveränderungen  $\Delta E1.5$ ,  $\Delta E3.5$ ,  $\Delta E4.5$ ,  $\Delta E5.5$ ,  $\Delta E6.5$ ,  $\Delta E7.5$ ,  $\Delta E8.5$ ,  $\Delta E9.5$ ,  $\Delta E10.5$ ,  $\Delta E11.5$ ,  $\Delta E12.5$ ,  $\Delta E13.5$ ,  $\Delta E14.5$ ,  $\Delta E15.5$ ,  $\Delta E16.5$ ,  $\Delta E17.5$  und  $\Delta E18.5$  der trächtigen und der nicht-trächtigen Tiere.

#### 6.5.1.2 Zwischenfazit

Außer zu Zeitpunkt E2.5 konnten zu allen Zeitpunkten signifikante Unterschiede zwischen der mittleren Gewichtsveränderung  $\Delta E(y)$  der trächtigen und der nicht-trächtigen Tiere nachgewiesen werden. Allerdings führten schon kleine Zufallsschwankungen zu signifikanten Unterschieden, sodass anhand der Mittelwertvergleiche keine Aussage über das Vorliegen einer Trächtigkeit möglich war. Es kommt hinzu, dass statistische Tests nicht als Prognoseinstrumente dienen können. Deshalb wurden im Anschluss logistische Regressionsmodelle berechnet.

#### 6.5.1.3 Logistische Regressionsmodelle zur Prognose der Trächtigkeit

Zur Prognose der Trächtigkeit wurde für jeden Zeitpunkt  $E(x)$  ein logistisches Regressionsmodell gerechnet. Als abhängige Variable wurde der Trächtigkeitsstatus gewählt, als unabhängige Variable die Gewichtsveränderung  $\Delta E(y)$ . Das Modell berechnet die Chance einer Trächtigkeit basierend auf der Gewichtsveränderung  $\Delta E(y)$ .

Nachfolgend wird die, zur Fragestellung passende, logistische Regressionsgleichung dargestellt:

$$P(y = \text{tr\"achtig} | x_{\text{Gewichtsver\"anderung}}) = \frac{e^{\beta_0 + \beta_{\text{Gewichtsver\"anderung}} \times x_{\text{Gewichtsver\"anderung}}}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_{\text{Gewichtsver\"anderung}} \times x_{\text{Gewichtsver\"anderung}}}}$$

Formel 6: Logistische Regressionsgleichung:  $P(y=\text{tr\"achtig}|x_{\text{Gewichtsver\"anderung}})$  = Eintrittswahrscheinlichkeit „Tr\"achtigkeit“,  $\beta_0$  = Regressionskonstante,  $\beta_{\text{Gewichtsver\"anderung}}$  = Regressionskoeffizient,  $x_{\text{Gewichtsver\"anderung}}$  = Gewichtsver\"anderung von Tag E0 zu Tag E(x) in [g] (mod. nach (Weiß 2010))

a. Modell zum Zeitpunkt E1.5

Der Regressionskoeffizient betr\"agt -1,016 und ist als signifikant zu werten. Die Gewichtsver\"anderung  $\Delta E1.5$  hat einen signifikanten Effekt auf die Chance einer Tr\"achtigkeit; allerdings entspricht die Richtung des Effekts, auf Grund des negativen Vorzeichens, nicht der Erwartungshaltung. Das Modell bietet kaum Erkl\"arungspotential. Die Spezifit\"at des Modells zu diesem Zeitpunkt betr\"agt 100 Prozent, die Sensitivit\"at 0 Prozent. Nagelkerkes- $R^2$  nimmt einen Wert von 0,045 an; die Modellanpassung an die Daten ist nicht gut.

Tabelle 67: E1.5: Prognose des Tr\"achtigkeitsstatus

Variablen in der Gleichung						
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
<u><math>\Delta E1.5</math></u>	-1,016	,313	10,573	1	,001	,362
<u>Konstante</u>	-2,157	,156	190,710	1	,000	,116

b. Modell zum Zeitpunkt E2.5

Der Regressionskoeffizient betr\"agt -0,166 und ist nicht signifikant. Die Gewichtsver\"anderung  $\Delta E2.5$  hat keinen signifikanten Effekt auf die Chance einer Tr\"achtigkeit. Nagelkerkes- $R^2$  nimmt einen Wert von 0,001 an; die Modellanpassung an die Daten ist nicht gut.

Tabelle 68: E2.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus

Variablen in der Gleichung						
	<u>Regressionskoeffizient B</u>	<u>Standardfehler</u>	<u>Wald</u>	<u>df</u>	<u>Sig.</u>	<u>Exp(B)</u>
<u>ΔE2.5</u>	-,166	,268	,386	1	,534	,847
<u>Konstante</u>	-2,065	,133	241,414	1	,000	,127

## c. Modell zum Zeitpunkt E3.5

Der Regressionskoeffizient beträgt 0,622 und ist als signifikant zu werten. Die Gewichtsveränderung  $\Delta E3.5$  hat einen signifikanten Effekt auf die Chance einer Trächtigkeit, bietet aber kaum Erklärungspotential. Die Spezifität des Modells beträgt zu diesem Zeitpunkt 100 Prozent, die Sensitivität 0 Prozent. Nagelkerkes- $R^2$  nimmt einen Wert von 0,025 an; die Modellanpassung an die Daten ist nicht gut.

Tabelle 69: E3.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus

Variablen in der Gleichung						
	<u>Regressionskoeffizient B</u>	<u>Standardfehler</u>	<u>Wald</u>	<u>df</u>	<u>Sig.</u>	<u>Exp(B)</u>
<u>ΔE3.5</u>	,622	,237	6,896	1	,009	1,863
<u>Konstante</u>	-2,094	,141	220,474	1	,000	,123

## d. Modell zum Zeitpunkt E4.5

Der Regressionskoeffizient betrug 0,722 und ist als signifikant zu werten. Die Gewichtsveränderung  $\Delta E4.5$  hat einen signifikanten Effekt auf die Chance einer Trächtigkeit, bietet aber kaum Erklärungspotential. Die Spezifität des Modells beträgt zu diesem Zeitpunkt 100 Prozent, die Sensitivität 0 Prozent. Nagelkerkes- $R^2$  nimmt einen Wert von 0,041 an; die Modellanpassung an die Daten ist nicht gut.

Tabelle 70: E4.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus

Variablen in der Gleichung						
	<u>Regressionskoeffizient</u> <u>B</u>	<u>Standard-</u> <u>fehler</u>	<u>Wald</u>	<u>df</u>	<u>Sig.</u>	<u>Exp(B)</u>
<u>ΔE4.5</u>	,722	,215	11,239	1	,001	2,058
<u>Konstante</u>	-2,139	,144	222,075	1	,000	,118

## e. Modell zum Zeitpunkt E5.5

Der Regressionskoeffizient beträgt 0,877 und ist als signifikant zu werten. Die Gewichtsveränderung  $\Delta E5.5$  hat einen signifikanten Effekt auf die Chance einer Trächtigkeit, bietet aber kaum Erklärungspotential. Die Spezifität des Modells beträgt zu diesem Zeitpunkt 100 Prozent, die Sensitivität 0 Prozent. Nagelkerkes- $R^2$  nimmt einen Wert von 0,067 an; die Modellanpassung an die Daten ist nicht gut.

Tabelle 71: E5.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus

Variablen in der Gleichung						
	<u>Regressionskoeffizient</u> <u>B</u>	<u>Standard-</u> <u>fehler</u>	<u>Wald</u>	<u>df</u>	<u>Sig.</u>	<u>Exp(B)</u>
<u>ΔE5.5</u>	,877	,205	18,320	1	,000	2,403
<u>Konstante</u>	-2,204	,149	218,886	1	,000	,110

## f. Modell zum Zeitpunkt E6.5

Der Regressionskoeffizient beträgt 1,222 und ist als signifikant zu werten. Die Gewichtsveränderung  $\Delta E6.5$  hat einen signifikanten Effekt auf die Chance einer Trächtigkeit, bietet aber kaum Erklärungspotential. Die Spezifität des Modells beträgt zu diesem Zeitpunkt 99,2 Prozent, die Sensitivität 1,6 Prozent. Nagelkerkes- $R^2$  nimmt einen Wert von 0,135 an; die Modellanpassung an die Daten ist nicht gut.

Tabelle 72: E6.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus

Variablen in der Gleichung						
	<u>Regressionskoeffizient B</u>	<u>Standardfehler</u>	<u>Wald</u>	<u>df</u>	<u>Sig.</u>	<u>Exp(B)</u>
<u>ΔE6.5</u>	1,222	,207	34,726	1	,000	3,395
<u>Konstante</u>	-2,377	,168	200,308	1	,000	,093

## g. Modell zum Zeitpunkt E7.5

Der Regressionskoeffizient beträgt 1,679 und ist als signifikant zu werten. Die Gewichtsveränderung  $\Delta E7.5$  hat einen signifikanten Effekt auf die Chance einer Trächtigkeit. Die Chance einer Trächtigkeit steigt mit zunehmend positiver Gewichtsveränderung. Eine Gewichtsveränderung um ein Gramm von Zeitpunkt E0 zu Zeitpunkt E7.5, erhöht die Chance einer Trächtigkeit um den Faktor 5,36.

Die Spezifität des Modells beträgt zu diesem Zeitpunkt 98,8 Prozent, die Sensitivität 20,3 Prozent. Nagelkerkes- $R^2$  nimmt einen Wert von 0,278 an; die Modellanpassung an die Daten ist akzeptabel.

Tabelle 73: E7.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus

Variablen in der Gleichung						
	<u>Regressionskoeffizient B</u>	<u>Standardfehler</u>	<u>Wald</u>	<u>df</u>	<u>Sig.</u>	<u>Exp(B)</u>
<u>ΔE7.5</u>	1,679	,211	63,127	1	,000	5,360
<u>Konstante</u>	-2,831	,213	176,355	1	,000	,059

## h. Modell zum Zeitpunkt E8.5

Der Regressionskoeffizient beträgt 2,367 und ist als signifikant zu werten. Die Gewichtsveränderung  $\Delta E8.5$  hat einen signifikanten Effekt auf die Chance einer Trächtigkeit. Die Chance einer Trächtigkeit steigt mit zunehmend positiver Gewichtsveränderung. Eine

Gewichtsveränderung um ein Gramm von Zeitpunkt E0 zu Zeitpunkt E8.5, erhöht die Chance einer Trächtigkeit um den Faktor 10,661.

Die Spezifität des Modells beträgt zu diesem Zeitpunkt 98,6 Prozent, die Sensitivität 45,3 Prozent. Nagelkerkes- $R^2$  nimmt einen Wert von 0,475 an; die Modellanpassung an die Daten ist gut.

Tabelle 74: E8.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus

Variablen in der Gleichung						
	<u>Regressionskoeffizient B</u>	<u>Standardfehler</u>	<u>Wald</u>	<u>df</u>	<u>Sig.</u>	<u>Exp(B)</u>
<u><math>\Delta E8.5</math></u>	2,367	,263	80,681	1	,000	10,661
<u>Konstante</u>	-3,638	,302	144,680	1	,000	,026

i. Modell zum Zeitpunkt E9.5

Der Regressionskoeffizient beträgt 2,497 und ist als signifikant zu werten. Die Gewichtsveränderung  $\Delta E9.5$  hat einen signifikanten Effekt auf die Chance einer Trächtigkeit. Die Chance einer Trächtigkeit steigt mit zunehmend positiver Gewichtsveränderung. Eine Gewichtsveränderung um ein Gramm von Zeitpunkt E0 zu Zeitpunkt E9.5, erhöht die Chance einer Trächtigkeit um den Faktor 12,142.

Die Spezifität des Modells beträgt zu diesem Zeitpunkt 98,6 Prozent, die Sensitivität 57,8 Prozent. Nagelkerkes- $R^2$  erreicht einen Wert von 0,580; die Modellanpassung an die Daten ist sehr gut.

Tabelle 75: E9.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus

Variablen in der Gleichung						
	<u>Regressionskoeffizient B</u>	<u>Standardfehler</u>	<u>Wald</u>	<u>df</u>	<u>Sig.</u>	<u>Exp(B)</u>
<u><math>\Delta E9.5</math></u>	2,497	,270	85,486	1	,000	12,142
<u>Konstante</u>	-4,026	,350	132,551	1	,000	,018

## j. Modell zum Zeitpunkt E10.5

Der Regressionskoeffizient beträgt 2,516 und ist als signifikant zu werten. Die Gewichtsveränderung  $\Delta E10.5$  hat einen signifikanten Effekt auf die Chance einer Trächtigkeit. Die Chance einer Trächtigkeit steigt mit zunehmend positiver Gewichtsveränderung. Eine Gewichtsveränderung um ein Gramm von Zeitpunkt E0 zu Zeitpunkt E10.5, erhöht die Chance einer Trächtigkeit um den Faktor 12,380.

Die Spezifität des Modells beträgt zu diesem Zeitpunkt 98,8 Prozent, die Sensitivität 62,5 Prozent. Nagelkerkes- $R^2$  erreicht einen Wert von 0,651; die Modellanpassung an die Daten ist sehr gut.

Tabelle 76: E10.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus

Variablen in der Gleichung						
	<u>Regressionskoeffizient B</u>	<u>Standardfehler</u>	<u>Wald</u>	<u>df</u>	<u>Sig.</u>	<u>Exp(B)</u>
<u><math>\Delta E10.5</math></u>	2,516	,282	79,352	1	,000	12,380
<u>Konstante</u>	-4,555	,424	115,678	1	,000	,011

## k. Modell zum Zeitpunkt E11.5

Der Regressionskoeffizient beträgt 2,690 und ist als signifikant zu werten. Die Gewichtsveränderung  $\Delta E11.5$  hat einen signifikanten Effekt auf die Chance einer Trächtigkeit. Die Chance einer Trächtigkeit steigt mit zunehmend positiver Gewichtsveränderung. Eine Gewichtsveränderung um ein Gramm von Zeitpunkt E0 zu Zeitpunkt E11.5, erhöht die Chance einer Trächtigkeit um den Faktor 14,731.

Die Spezifität des Modells beträgt zu diesem Zeitpunkt 99,6 Prozent, die Sensitivität 76,6 Prozent. Nagelkerkes- $R^2$  erreicht einen Wert von 0,769; die Modellanpassung an die Daten ist sehr gut.

Tabelle 77: E11.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus

Variablen in der Gleichung						
	<u>Regressionskoeffizient B</u>	<u>Standardfehler</u>	<u>Wald</u>	<u>df</u>	<u>Sig.</u>	<u>Exp(B)</u>
<u><math>\Delta E11.5</math></u>	2,690	,338	63,445	1	,000	14,731
<u>Konstante</u>	-5,270	,534	97,468	1	,000	,005

l. Modell zum Zeitpunkt E12.5

Der Regressionskoeffizient beträgt 3,171 und ist als signifikant zu werten. Die Gewichtsveränderung  $\Delta E12.5$  hat einen signifikanten Effekt auf die Chance einer Trächtigkeit. Die Chance einer Trächtigkeit steigt mit zunehmend positiver Gewichtsveränderung. Eine Gewichtsveränderung um ein Gramm von Zeitpunkt E0 zu Zeitpunkt E12.5, erhöht die Chance einer Trächtigkeit um den Faktor 41,16.

Die Spezifität des Modells beträgt zu diesem Zeitpunkt 99,5 Prozent, die Sensitivität 86,4 Prozent. Nagelkerkes- $R^2$  erreicht einen Wert von 0,888; die Modellanpassung an die Daten ist sehr gut.

Tabelle 78: E12.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus

Variablen in der Gleichung						
	<u>Regressionskoeffizient B</u>	<u>Standardfehler</u>	<u>Wald</u>	<u>df</u>	<u>Sig.</u>	<u>Exp(B)</u>
<u><math>\Delta E12.5</math></u>	3,717	,670	30,791	1	,000	41,160
<u>Konstante</u>	-7,524	1,136	43,869	1	,000	,001

m. Modell zum Zeitpunkt E13.5

Der Regressionskoeffizient beträgt 6,514 und ist als signifikant zu werten. Die Gewichtsveränderung  $\Delta E13.5$  hat einen signifikanten Effekt auf die Chance einer Trächtigkeit. Die Chance einer Trächtigkeit steigt mit zunehmend positiver

Gewichtsveränderung. Eine Gewichtsveränderung um ein Gramm von Zeitpunkt E0 zu Zeitpunkt E13.5, erhöht die Chance einer Trächtigkeit um den Faktor 674,487.

Die Spezifität des Modells beträgt zu diesem Zeitpunkt 99,6 Prozent, die Sensitivität 94,8 Prozent. Nagelkerkes- $R^2$  erreicht einen Wert von 0,970; die Modellanpassung an die Daten ist sehr gut.

Tabelle 79: E13.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus

Variablen in der Gleichung						
	<u>Regressionskoeffizient B</u>	<u>Standardfehler</u>	<u>Wald</u>	<u>df</u>	<u>Sig.</u>	<u>Exp(B)</u>
<u><math>\Delta</math>E13.5</u>	6,514	2,469	6,960	1	,008	674,487
<u>Konstante</u>	-13,068	4,590	8,105	1	,004	,000

n. Modell zum Zeitpunkt E14.5

Zu Zeitpunkt E14.5 können 100 Prozent der trächtigen Tiere korrekt als trächtig und 100 Prozent der nicht-trächtigen Tiere korrekt als nicht-trächtig klassifiziert werden.

Ab Tag 14.5 lag eine vollständige Trennung der Daten vor, d.h. das Minimum der Gewichtsveränderung der trächtigen Tiere war größer als das Maximum der Gewichtsveränderung der nicht-trächtigen Tiere. Da die Daten einer vollständigen Trennung unterlagen, konvergierte der Schätzalgorithmus nicht; sichtbar wird dies an sehr großen Regressionskoeffizienten und Standardfehlern, sowie an einem entsprechend unrealistischen p-Wert.

Tabelle 80: E14.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus

Variablen in der Gleichung						
	<u>Regressionskoeffizient B</u>	<u>Standardfehler</u>	<u>Wald</u>	<u>df</u>	<u>Sig.</u>	<u>Exp(B)</u>
<u><math>\Delta</math>E14.5</u>	111,920	1904,789	,003	1	,953	$4,0367 * 10^{+48}$
<u>Konstante</u>	-285,417	4865,209	,003	1	,953	,000

o. Modellzusammenfassung

Das Modell zur Prognose der Trächtigkeit beinhaltet als abhängige Variable den Trächtigkeitsstatus (trächtig vs. nicht-trächtig). Als Einflussgröße wird die Gewichtsveränderung  $\Delta E(y)$  von Zeitpunkt E0 zu Zeitpunkt E(x) gewählt.

Ab Zeitpunkt E9.5 können durch dieses Modell 57,8 Prozent der trächtigen Tiere als korrekt trächtig vorhergesagt werden.

Zum Zeitpunkt E14.5 können alle Mäuse entsprechend ihres Trächtigkeitsstatus als korrekt trächtig bzw. nicht-trächtig klassifiziert werden.

### 6.5.2 Effekt der Rauchexposition auf die Prognose des Trächtigkeitsstatus

Punkt 6.2 beschäftigte sich mit der Frage nach dem Einfluss der Rauchexposition auf die Gewichtsentwicklung im Allgemeinen und während der Trächtigkeit im Speziellen. Es wurde gezeigt, dass Rauchexposition bei nicht-trächtigen Mäusen eher zu einer Gewichtsabnahme bzw. bei trächtigen Mäusen zu einer weniger starken Gewichtszunahme während der Trächtigkeit beiträgt. Darum stellte sich die Frage nach dem Effekt der Rauchexposition auf die Prognose des Trächtigkeitsstatus.

Auch hier wurde zur Prognose der Trächtigkeit für jeden Zeitpunkt E(x) ein logistisches Regressionsmodell gerechnet. Als abhängige Variable wurde der Trächtigkeitsstatus gewählt, als unabhängige Variable die Gewichtsveränderung  $\Delta E(y)$ . Als zusätzliche Einflussgröße wurde der Expositionseffekt (AIR/CSE) aufgenommen.

Die Berechnung der logistischen Regressionsmodelle erforderte die Kodierung der Einflussgröße „Expositionsgruppe“. Der AIR-Gruppe wurde der Wert 0 zugewiesen, der CSE-Gruppe der Wert 1.

Nachfolgend wird die - entsprechend der Fragestellung modifizierte - logistische Regressionsgleichung dargestellt:

$$P(y = \text{trächtig} | x_{\text{Gewichtsveränderung}}, x_{\text{Exposition}}) = \frac{e^{\beta_0 + (\beta_{\text{Gewichtsveränderung}} \times x_{\text{Gewichtsveränderung}}) + (\beta_{\text{Exposition}} \times x_{\text{Exposition}})}}{1 + e^{\beta_0 + (\beta_{\text{Gewichtsveränderung}} \times x_{\text{Gewichtsveränderung}}) + (\beta_{\text{Exposition}} \times x_{\text{Exposition}})}}$$

Formel 7: Logistische Regressionsgleichung:  $P(y=\text{trächtig}|x_{\text{Gewichtsveränderung}},x_{\text{Exposition}})$  = Eintrittswahrscheinlichkeit „Trächtigkeit“,  $\beta_0$  = Regressionskonstante,  $\beta_{\text{Gewichtsveränderung}}$  = Regressionskoeffizient

der Gewichtsveränderung,  $x_{\text{Gewichtsveränderung}} = \text{Gewichtsveränderung von Tag E0 zu Tag E(x) in [g]}$ ,  $\beta_{\text{Expo}} = \text{Regressionskoeffizient der Expositionsgruppe}$ ,  $x_{\text{Expo}} = \text{Expositionsgruppe (AIR=0, CS=1) (mod. nach (Weiß 2010))}$

### 6.5.2.1 Logistische Regressionsmodelle

#### a. Modell zum Zeitpunkt E1.5

Der Regressionskoeffizient der Gewichtsveränderung beträgt -1,018 und ist signifikant von Null verschieden. Die Gewichtsveränderung  $\Delta E1.5$  hat einen signifikanten Effekt auf die Chance einer Trächtigkeit; allerdings entspricht die Richtung des Effekts, auf Grund des negativen Vorzeichens, nicht der Erwartungshaltung. Das Modell bietet kaum Erklärungspotential.

Der Regressionskoeffizient des Expositionseffektes ist mit einem p-Wert von 0,227 als nicht signifikant zu werten. Der Gruppeneffekt hat zu diesem Zeitpunkt keinen Einfluss auf die Chance einer Trächtigkeit.

Die Spezifität des Modells zu diesem Zeitpunkt beträgt 100 Prozent, die Sensitivität 0 Prozent. Nagelkerkes- $R^2$  nimmt einen Wert von 0,051 an; die Modellanpassung an die Daten ist nicht gut.

Tabelle 81: E1.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus mit Expositionseffekt

Variablen in der Gleichung						
	<u>Regressionskoeffizient</u> <u>B</u>	<u>Standardfehler</u>	<u>Wald</u>	<u>df</u>	<u>Sig.</u>	<u>Exp(B)</u>
<u><math>\Delta E1.5</math></u>	-1,018	,313	10,574	1	,001	,361
<u>Exposition</u>	-,364	,301	1,460	1	,227	,695
<u>Konstante</u>	-1,988	,203	95,511	1	,000	,137

#### b. Modell zum Zeitpunkt E2.5

Der Regressionskoeffizient der Gewichtsveränderung beträgt -0,170 und ist nicht signifikant von Null verschieden. Die Gewichtsveränderung  $\Delta E2.5$  hat keinen signifikanten Effekt auf die Chance einer Trächtigkeit.

Der Regressionskoeffizient des Expositionseffektes ist mit einem p-Wert von 0,405 als nicht signifikant zu werten. Der Gruppeneffekt hat zu diesem Zeitpunkt keinen Einfluss auf die Chance einer Trächtigkeit.

Die Spezifität des Modells zu diesem Zeitpunkt beträgt 100 Prozent, die Sensitivität 0 Prozent. Nagelkerkes- $R^2$  nimmt einen Wert von 0,004 an; die Modellanpassung an die Daten ist nicht gut.

Tabelle 82: E2.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus mit Expositionseffekt

Variablen in der Gleichung						
	<u>Regressionskoeffizient</u> <u>B</u>	<u>Standardfehler</u>	<u>Wald</u>	<u>df</u>	<u>Sig.</u>	<u>Exp(B)</u>
<u><math>\Delta E2.5</math></u>	-,170	,269	,400	1	,527	,844
<u>Exposition</u>	-,222	,267	,694	1	,405	,801
<u>Konstante</u>	-1,959	,181	117,501	1	,000	,141

c. Modell zum Zeitpunkt E3.5

Der Regressionskoeffizient der Gewichtsveränderung beträgt 0,603 und ist signifikant von Null verschieden. Die Gewichtsveränderung  $\Delta E3.5$  hat einen signifikanten Effekt auf die Chance einer Trächtigkeit, bietet aber kaum Erklärungspotential.

Der Regressionskoeffizient des Expositionseffektes ist mit einem p-Wert von 0,735 als nicht signifikant zu werten. Der Gruppeneffekt hat zu diesem Zeitpunkt keinen Einfluss auf die Chance einer Trächtigkeit.

Die Spezifität des Modells zu diesem Zeitpunkt beträgt 100 Prozent, die Sensitivität 0 Prozent. Nagelkerkes- $R^2$  nimmt einen Wert von 0,025 an; die Modellanpassung an die Daten ist nicht gut.

Tabelle 83: E3.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus mit Expositionseffekt

Variablen in der Gleichung						
	<u>Regressionskoeffizient</u> <u>B</u>	<u>Standardfehler</u>	<u>Wald</u>	<u>df</u>	<u>Sig.</u>	<u>Exp(B)</u>
<u><math>\Delta E3.5</math></u>	,603	,244	6,107	1	,013	1,827
<u>Exposition</u>	-,094	,279	,114	1	,735	,910
<u>Konstante</u>	-2,047	,196	109,154	1	,000	,129

d. Modell zum Zeitpunkt E4.5

Der Regressionskoeffizient der Gewichtsveränderung beträgt 0,828 und ist signifikant von Null verschieden. Die Gewichtsveränderung  $\Delta E4.5$  hat einen signifikanten Effekt auf die Chance einer Trächtigkeit, bietet aber kaum Erklärungspotential.

Der Regressionskoeffizient des Expositionseffektes ist mit einem p-Wert von 0,377 als nicht signifikant zu werten. Der Gruppeneffekt hat zu diesem Zeitpunkt keinen Einfluss auf die Chance einer Trächtigkeit.

Die Spezifität des Modells zu diesem Zeitpunkt beträgt 99,8 Prozent, die Sensitivität 0 Prozent. Nagelkerkes- $R^2$  nimmt einen Wert von 0,044 an; die Modellanpassung an die Daten ist nicht gut

Tabelle 84: E4.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus mit Expositionseffekt

Variablen in der Gleichung						
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
<u><math>\Delta E4.5</math></u>	,828	,248	11,184	1	,001	2,290
<u>Exposition</u>	,283	,320	,781	1	,377	1,327
<u>Konstante</u>	-2,282	,221	106,362	1	,000	,102

e. Modell zum Zeitpunkt E5.5

Der Regressionskoeffizient der Gewichtsveränderung beträgt 1,127 und ist signifikant von Null verschieden. Die Gewichtsveränderung  $\Delta E5.5$  hat einen signifikanten Effekt auf die Chance einer Trächtigkeit, bietet aber kaum Erklärungspotential.

Der Regressionskoeffizient des Expositionseffektes ist mit einem p-Wert von 0,054 als nicht signifikant zu werten. Der Gruppeneffekt hat zu diesem Zeitpunkt keinen Einfluss auf die Chance einer Trächtigkeit.

Die Spezifität des Modells zu diesem Zeitpunkt beträgt 100 Prozent, die Sensitivität 0 Prozent. Nagelkerkes- $R^2$  nimmt einen Wert von 0,079 an; die Modellanpassung an die Daten ist nicht gut.

Tabelle 85: E5.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus mit Expositionseffekt

Variablen in der Gleichung						
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
<u>ΔE5.5</u>	1,127	,244	21,302	1	,000	3,085
<u>Exposition</u>	,628	,326	3,700	1	,054	1,873
<u>Konstante</u>	-2,542	,241	111,095	1	,000	,079

## f. Modell zum Zeitpunkt E6.5

Der Regressionskoeffizient der Gewichtsveränderung beträgt 1,726 und ist signifikant von Null verschieden. Die Gewichtsveränderung  $\Delta E6.5$  hat einen signifikanten Effekt auf die Chance einer Trächtigkeit.

Der Regressionskoeffizient des Expositionseffektes ist mit einem p-Wert von 0,001 als signifikant zu werten. Der Gruppeneffekt hat zu diesem Zeitpunkt einen signifikanten Einfluss auf die Chance einer Trächtigkeit. Bei gleicher Gewichtsveränderung der AIR- und CSE-Gruppe, ist die Chance einer Trächtigkeit für die CSE-Gruppe um den Faktor 3,421 höher.

Die Spezifität des Modells zu diesem Zeitpunkt beträgt 98,6 Prozent, die Sensitivität 3,1 Prozent. Nagelkerkes- $R^2$  nimmt einen Wert von 0,175 an; die Modellanpassung an die Daten ist nicht gut.

Tabelle 86: E6.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus mit Expositionseffekt

Variablen in der Gleichung						
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
<u>ΔE6.5</u>	1,726	,262	43,451	1	,000	5,620
<u>Exposition</u>	1,230	,354	12,062	1	,001	3,421
<u>Konstante</u>	-3,088	,287	115,954	1	,000	,046

## g. Modell zum Zeitpunkt E7.5

Der Regressionskoeffizient der Gewichtsveränderung beträgt 2,467 und ist signifikant von Null verschieden. Die Gewichtsveränderung  $\Delta E7.5$  hat einen signifikanten Effekt auf die Chance einer Trächtigkeit.

Der Regressionskoeffizient des Expositionseffektes ist mit einem p-Wert von 0,000 als signifikant zu werten. Der Gruppeneffekt hat zu diesem Zeitpunkt einen signifikanten Einfluss auf die Chance einer Trächtigkeit. Bei gleicher Gewichtsveränderung der AIR- und CSE-Gruppe, ist die Chance einer Trächtigkeit für die CSE-Gruppe um den Faktor 7,983 höher.

Die Spezifität des Modells zu diesem Zeitpunkt beträgt 97,8 Prozent, die Sensitivität 26,6 Prozent. Nagelkerkes- $R^2$  nimmt einen Wert von 0,364 an; die Modellanpassung an die Daten ist akzeptabel.

Tabelle 87: E7.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus mit Expositionseffekt

Variablen in der Gleichung						
	<u>Regressionskoeffizient</u> <u>B</u>	<u>Standardfehler</u>	<u>Wald</u>	<u>df</u>	<u>Sig.</u>	<u>Exp(B)</u>
<u><math>\Delta E7.5</math></u>	2,467	,286	74,502	1	,000	11,785
<u>Exposition</u>	2,077	,410	25,681	1	,000	7,983
<u>Konstante</u>	-4,182	,389	115,782	1	,000	,015

#### h. Modell zum Zeitpunkt E8.5

Der Regressionskoeffizient der Gewichtsveränderung beträgt 3,697 und ist signifikant von Null verschieden. Die Gewichtsveränderung  $\Delta E8.5$  hat einen signifikanten Effekt auf die Chance einer Trächtigkeit.

Der Regressionskoeffizient des Expositionseffektes ist mit einem p-Wert von 0,000 als signifikant zu werten. Der Gruppeneffekt hat zu diesem Zeitpunkt einen signifikanten Einfluss auf die Chance einer Trächtigkeit. Bei gleicher Gewichtsveränderung der AIR- und CSE-Gruppe, ist die Chance einer Trächtigkeit für die CSE-Gruppe um den Faktor 32,487 höher.

Die Spezifität des Modells zu diesem Zeitpunkt beträgt 97,6 Prozent, die Sensitivität 56,3 Prozent. Nagelkerkes- $R^2$  nimmt einen Wert von 0,615 an; die Modellanpassung an die Daten ist sehr gut.

Tabelle 88: E8.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus mit Expositionseffekt

Variablen in der Gleichung						
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
<u>ΔE8.5</u>	3,697	,403	84,365	1	,000	40,338
<u>Exposition</u>	3,481	,558	38,925	1	,000	32,487
<u>Konstante</u>	-6,149	,606	103,054	1	,000	,002

## i. Modell zum Zeitpunkt E9.5

Der Regressionskoeffizient der Gewichtsveränderung beträgt 3,620 und ist signifikant von Null verschieden. Die Gewichtsveränderung  $\Delta E9.5$  hat einen signifikanten Effekt auf die Chance einer Trächtigkeit.

Der Regressionskoeffizient des Expositionseffektes ist mit einem p-Wert von 0,000 als signifikant zu werten. Der Gruppeneffekt hat zu diesem Zeitpunkt einen signifikanten Einfluss auf die Chance einer Trächtigkeit. Bei gleicher Gewichtsveränderung der AIR- und CSE-Gruppe, ist die Chance einer Trächtigkeit für die CSE-Gruppe um den Faktor 41,151 höher.

Die Spezifität des Modells zu diesem Zeitpunkt beträgt 98,0 Prozent, die Sensitivität 71,9 Prozent. Nagelkerkes- $R^2$  nimmt einen Wert von 0,707 an; die Modellanpassung an die Daten ist sehr gut.

Tabelle 89: E9.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus mit Expositionseffekt

Variablen in der Gleichung						
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
<u>ΔE9.5</u>	3,620	,398	82,907	1	,000	37,341
<u>Exposition</u>	3,717	,628	34,991	1	,000	41,151
<u>Konstante</u>	-6,634	,694	91,480	1	,000	,001

## j. Modell zum Zeitpunkt E10.5

Der Regressionskoeffizient der Gewichtsveränderung beträgt 3,898 und ist signifikant von Null verschieden. Die Gewichtsveränderung  $\Delta E10.5$  hat einen signifikanten Effekt auf die Chance einer Trächtigkeit.

Der Regressionskoeffizient des Expositionseffektes ist mit einem p-Wert von 0,000 als signifikant zu werten. Der Gruppeneffekt hat zu diesem Zeitpunkt einen signifikanten

Einfluss auf die Chance einer Trächtigkeit. Bei gleicher Gewichtsveränderung der AIR- und CSE-Gruppe, ist die Chance einer Trächtigkeit für die CSE-Gruppe um den Faktor 140,905 höher.

Die Spezifität des Modells zu diesem Zeitpunkt beträgt 99,0 Prozent, die Sensitivität 81,3 Prozent. Nagelkerkes- $R^2$  nimmt einen Wert von 0,792 an; die Modellanpassung an die Daten ist sehr gut.

*Tabelle 90: E10.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus mit Expositionseffekt*

Variablen in der Gleichung						
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
<u><math>\Delta E10.5</math></u>	3,898	,480	65,903	1	,000	49,316
<u>Exposition</u>	4,948	,862	32,963	1	,000	140,905
<u>Konstante</u>	-8,049	,946	72,381	1	,000	,000

k. Modell zum Zeitpunkt E11.5

Der Regressionskoeffizient der Gewichtsveränderung beträgt 4,656 und ist signifikant von Null verschieden. Die Gewichtsveränderung  $\Delta E11.5$  hat einen signifikanten Effekt auf die Chance einer Trächtigkeit.

Der Regressionskoeffizient des Expositionseffektes ist mit einem p-Wert von 0,000 als signifikant zu werten. Der Gruppeneffekt hat zu diesem Zeitpunkt einen signifikanten Einfluss auf die Chance einer Trächtigkeit. Bei gleicher Gewichtsveränderung der AIR- und CSE-Gruppe, ist die Chance einer Trächtigkeit für die CSE-Gruppe um den Faktor 1086,272 höher.

Die Spezifität des Modells zu diesem Zeitpunkt beträgt 99,2 Prozent, die Sensitivität 90,6 Prozent. Nagelkerkes- $R^2$  nimmt einen Wert von 0,901 an; die Modellanpassung an die Daten ist sehr gut.

Tabelle 91: E11.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus mit Expositionseffekt

Variablen in der Gleichung						
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
<u>ΔE11.5</u>	4,656	,741	39,529	1	,000	105,228
<u>Exposition</u>	6,991	1,464	22,795	1	,000	1086,272
<u>Konstante</u>	-11,229	1,834	37,474	1	,000	,000

### 1. Modell zum Zeitpunkt E12.5

Zu diesem Zeitpunkt können 100 Prozent der trächtigen Tiere als trächtig und 100 Prozent der nicht-trächtigen Tiere als nicht-trächtig klassifiziert werden.

Ab Tag 12.5 liegt eine vollständige Trennung der Daten innerhalb der Expositionsgruppen vor, d.h. das Minimum der Gewichtsveränderung der trächtigen AIR- bzw. CS-Tiere ist größer als das Maximum der Gewichtsveränderung der nicht-trächtigen AIR- bzw. CS-Tiere. Da die Daten einer vollständigen Trennung unterliegen, konvergiert der Schätzalgorithmus nicht; sichtbar wird das an sehr großen Regressionskoeffizienten und Standardfehlern, sowie an entsprechend unrealistischen p-Werten.

Tabelle 92: E12.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus mit Expositionseffekt

Variablen in der Gleichung						
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
<u>ΔE12.5</u>	152,946	2226,375	,005	1	,945	$2,65 * 10^{66}$
<u>Exposition</u>	172,632	3045,115	,003	1	,955	$9,40 * 10^{74}$
<u>Konstante</u>	-336,375	5079,444	,004	1	,947	,000

### 6.5.2.2 Modellzusammenfassung

Die CSE-Gruppe erfuhr erst ab dem Zeitpunkt E2.5 Tabakrauchexposition. Somit zeigen die nicht-signifikanten Ergebnisse des Expositionseffektes bis einschließlich Tag E2.5, dass die Wahl der Gruppen unsystematisch erfolgte.

Von Zeitpunkt E3.5 bis E5.5 hat die CS-Exposition keinen Einfluss auf die Chance einer Trächtigkeit. Ab dem Zeitpunkt E6.5 ist die Einflussgröße „Expositionsgruppe“ signifikant; Tabakrauchexposition hat einen signifikanten Einfluss auf die Chance einer Trächtigkeit.

Um die Frage des Vorhersageeffekts der Rauchexposition zu klären, wurden die Regressionsmodelle mit und ohne Einflussgröße „Expositionsgruppe“ verglichen.

Diese Vergleiche fanden ab Zeitpunkt E6.5 statt; jener Zeitpunkt, zu welchem die Einflussgröße „Expositionsgruppe“ signifikant wird. Nagelkerkes- $R^2$  ist mit Gruppeneffekt stets höher. Die Prognosegüte des Modells verbessert sich unter Einbeziehung der Einflussgröße „Expositionsgruppe“. Bei annähernd identischer Spezifität, liegt die Sensitivität des Modells mit Gruppeneffekt zu jedem Zeitpunkt höher als diejenige des Modells ohne Gruppeneffekt. Das Modell mit Einbeziehung des Gruppeneffektes ist zu jedem Zeitpunkt (ab E6.5) besser als das Modell ohne Gruppeneffekt.

### 6.5.3 Praktische Umsetzung der Ergebnisse

Nachfolgende Tabelle stellt die Regressionskoeffizienten des Modells mit Einbeziehung des Gruppeneffekts ab Tag E8.5 dar; zudem wird die Sensitivität jedes Modells angegeben. Die Gründe für ebendiese Auswahl werden im Diskussionsteil (7.4 Prognose des Trächtigkeitsstatus) ausführlich dargelegt. Diese Tabelle soll der Berechnung der Eintrittswahrscheinlichkeit einer Trächtigkeit, zu entsprechenden Zeitpunkten, dienen.

*Tabelle 93: Regressionskonstanten, -koeffizienten und Sensitivität der Modelle zum jeweiligen Zeitpunkt*

<u>Zeitpunkt E(x)</u>	<u>Regressionskonstante <math>\beta_0</math></u>	<u>Regressionskoeffizienten <math>\beta_x</math></u>		<u>Sensitivität in [%]</u>
		<u>Gewichtsveränderung</u>	<u>Exposition</u>	
<b>E8.5</b>	-6,149	3,697	3,481	56,3
<b>E9.5</b>	-6,634	3,620	3,717	71,9
<b>E10.5</b>	-8,049	3,898	4,948	81,3
<b>E11.5</b>	-11,229	4,656	6,991	90,6
<b>E12.5</b>	-336,375	152,946	172,632	100

Weiterhin soll anhand von Beispielen die Handhabung der Modellkoeffizienten dargelegt werden. Zur Berechnung der Eintrittswahrscheinlichkeit der Trächtigkeit wird folgende Formel benötigt:

$$P(y = \text{trächtig} | x_{\text{Gewichtsveränderung}}, x_{\text{Exposition}}) = \frac{e^{\beta_0 + (\beta_{\text{Gewichtsveränderung}} \times x_{\text{Gewichtsveränderung}}) + (\beta_{\text{Exposition}} \times x_{\text{Exposition}})}}{1 + e^{\beta_0 + (\beta_{\text{Gewichtsveränderung}} \times x_{\text{Gewichtsveränderung}}) + (\beta_{\text{Exposition}} \times x_{\text{Exposition}})}}$$

Formel 8: Logistische Regressionsgleichung:  $P(y=\text{trächtig} | x_{\text{Gewichtsveränderung}}, x_{\text{Exposition}}) =$  Eintrittswahrscheinlichkeit „Trächtigkeit“,  $\beta_0 =$  Regressionskonstante,  $\beta_{\text{Gewichtsveränderung}} =$  Regressionskoeffizient der Gewichtsveränderung,  $x_{\text{Gewichtsveränderung}} =$  Gewichtsveränderung von Tag E0 zu Tag E(x) in [g],  $\beta_{\text{Expo}} =$  Regressionskoeffizient der Expositionsgruppe,  $x_{\text{Expo}} =$  Expositionsgruppe (AIR=0, CS=1)(mod. nach (Weiß 2010))

### Beispiel 1: Prognose des Trächtigkeitsstatus an Tag E8.5

Eine AIR-Maus ( $x_{\text{Expo}} = 0$ ) weist zum Zeitpunkt E8.5 ein Gewicht von 20,4 Gramm auf. Das Gewicht an Tag E0 betrug 19,65 Gramm. Die **Gewichtsveränderung  $\Delta E8.5$**  beträgt dementsprechend **0,75 Gramm**. Nach Einsetzen der Regressionskonstante, -koeffizienten und Variablenwerte ergibt sich für dieses Kontrolltier eine **Trächtigkeitswahrscheinlichkeit von 3,3 Prozent**.

Zum Vergleich: Wiese ein Tier der CS-Gruppe die gleiche Gewichtsveränderung bis Tag E8.5 auf, wäre dessen Chance einer Trächtigkeit um den Faktor 32,487 höher.

### Beispiel 2: Prognose des Trächtigkeitsstatus an Tag E8.5

Eine CS-Maus ( $x_{\text{Expo}} = 1$ ) weist zum Zeitpunkt E8.5 ein Gewicht von 19,4 Gramm auf. Das Gewicht an Tag E0 betrug 18,25 Gramm. Die **Gewichtsveränderung  $\Delta E8.5$**  beträgt dementsprechend **1,15 Gramm**. Nach Einsetzen der Regressionskonstante, -koeffizienten und Variablenwerte ergibt sich für diese Maus der CS-Gruppe eine **Trächtigkeitswahrscheinlichkeit von 82,9 Prozent**.

Zum Vergleich: Bei gleicher Gewichtsveränderung einer AIR- und CS-Maus ist die Chance einer Trächtigkeit für eine Maus der CS-Gruppe um den Faktor 32,487 höher.

## 7 Diskussion

In vorliegender Studie wurde der Effekt der Tabakrauchexposition auf die Gewichtsentwicklung während der Schwangerschaft im Mausmodell untersucht. Im Rahmen dieser Studie wurden Daten von 580 Mäusen ausgewertet. Die Versuchstiere waren homogen auf CSE- (n=291) und Kontrollgruppe (n=289) verteilt. Studien mit ähnlich hohen Fallzahlen liegen in der Literatur bisher nicht vor.

Es ist zu unterstreichen, dass im Untersuchungszeitraum keine grundlegenden Änderungen der Umweltbedingungen stattgefunden haben, sodass systematische Einflüsse auf die Daten weitestgehend ausgeschlossen werden können.

Den Berechnungen wurde, um differente Ausgangsgewichte zu berücksichtigen, die Gewichtsveränderung von Zeitpunkt E0 zu Zeitpunkt E(x) zu Grunde gelegt.

Zu Beginn wurde der allgemeine Effekt der Tabakrauchexposition auf die Gewichtsentwicklung untersucht; in einem zweiten Schritt wurde der „Raucheffekt“ im Hinblick auf die Gewichtsentwicklung während der Trächtigkeit betrachtet. Die zweite Fragestellung beschäftigte sich mit dem Einfluss des Ausgangsgewichtes auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Trächtigkeit. Im nächsten Schritt wurde eruiert, inwiefern Verpaarungseffekte eine Rolle spielen: Gab es zwischen den Verpaarungsgruppen Unterschiede das Ausgangsgewicht und die Trächtigkeitsraten betreffend? Konnte ein Zusammenhang zwischen Verpaarungsgruppe und Trächtigkeitsrate festgestellt werden? Zuvor betrachtete Fragestellungen sollten auch als Voranalysen für den letzten Teil der Arbeit dienen: Die abschließende Fragestellung setzte sich zum Ziel ein Modell zu Prognose des murinen Trächtigkeitsstatus zu entwickeln.

### 7.1 Effekt der Rauchexposition auf die Gewichtsentwicklung

Bereits einen Tag nach Beginn der Rauchexposition konnte ein signifikanter Gruppenunterschied (CSE/AIR) hinsichtlich der Gewichtsentwicklung weiblicher Balb/c-Mäuse nachgewiesen werden. Anhand der Berechnung linearer Regressionsmodelle, konnte, ein signifikanter Einfluss der Rauchexposition auf die Gewichtsentwicklung belegt werden; zudem ermöglichen diese Modelle die Quantifizierung der Gewichtsunterschiede zwischen AIR- und CSE-Gruppe. Durch Verwendung signifikanter Modellkoeffizienten können Vorhersagen über die zu erwartende Gewichtsveränderung getroffen werden.

Resultate vorliegender Studie werden durch Ergebnisse anderer Arbeiten gestützt. Mineur et al. bestätigen eine nikotin-getriggerte, dosisabhängige Reduktion des Körpergewichts im Mausmodell (Mineur, et al. 2011). Chen et al. konnten sowohl bei kurzzeitiger (4 d) als auch bei langfristiger (4 Wo.) Tabakrauchexposition einen signifikanten Tabakrauch-assoziierten Effekt auf die Gewichtsentwicklung im Balb/c-Mausmodell nachweisen (Chen, Vlahos, et al. 2005, Chen, Hansen, et al. 2006). Ab dem zweiten Tag nach Beginn der Exposition verloren Tabakrauch-exponierte Tiere, verglichen mit einer Kontrollgruppe, signifikant an Gewicht (Chen, Vlahos, et al. 2005). Vier Tage nach Versuchsbeginn wogen Tiere einer Rauchgruppe im Mittel zwischen 1,7 und 2,3 Gramm weniger als Tiere einer Kontrollgruppe; verglichen mit dem Ausgangsgewicht, wogen sie durchschnittlich 0,4 bis 1,2 Gramm weniger (Chen, Vlahos, et al. 2005, Chen, Hansen, et al. 2006).

Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass CS-Tiere vier Tage nach Versuchsbeginn im Mittel 0,84 Gramm weniger wiegen als Kontrolltiere. Im Vergleich mit dem Ausgangsgewicht, hatten Tabakrauch-exponierte Mäuse durchschnittlich 0,5 Gramm an Gewicht verloren; bis Versuchsende pendelte sich das Gewicht der Tabakrauch-exponierten Tiere auf ein circa 0,5 Gramm niedrigeres Niveau ein.

Der Effekt der Rauchexposition auf das Gewicht ist in dieser Studie ebenso signifikant und gleichsinnig, allerdings weniger stark als bei Chen et al. Das mag daran liegen, dass Chen et al. die Gewichtsentwicklung sowohl weiblicher als auch männlicher Tiere untersuchten, die Untersuchungen dieser Arbeit sich jedoch ausschließlich auf weibliche Mäuse konzentrierte; der Faktor Geschlecht könnte diesbezüglich eine Rolle spielen. Dosisabhängige Effekte können insofern ausgeschlossen werden, als sich die täglichen Dosen glichen oder niedriger, als in vorliegender Arbeit, waren (Chen, Vlahos et al., 2005: 9 Zig./d ; Chen, Hansen et al., 2006: 3 Zig./d; vorl. Studie: 10 Zig./d) (Chen, Vlahos, et al. 2005, Chen, Hansen, et al. 2006). Allerdings liegen keine objektivierbaren Daten, wie Partikel-, Cotinin- oder CO-Hb Konzentration zum direkten Vergleich der Exposition vor.

Chen et al. konnten unmittelbar nach Beginn der Rauchexposition eine signifikant niedrigere Nahrungsaufnahme der Rauchgruppe belegen; dieser Effekt war während des gesamten Versuchszeitraums zu beobachten. Zudem konnte eine niedrigere hypothalamische NPY-Konzentration nachgewiesen werden (Chen, Vlahos, et al. 2005, Chen, Hansen, et al. 2006). Dies geht konform mit Erkenntnissen von Huang et al. und Martínez de Morentin et al., welche ebenfalls einen inhibierenden Einfluss des Nikotins auf hypothalamische NPY-Neurone postulieren (Huang, Xu und van den Pol 2011, Martínez de Morentin, et al. 2012).

Diese Mechanismen scheinen mit einer Hemmung des Appetits, einer dadurch reduzierten Nahrungsaufnahme und einem daraus resultierenden Gewichtsverlust in Zusammenhang zu stehen (Jo, Talmage und Role 2002, Chen, Hansen, et al. 2006).

Im Rahmen einer vierwöchigen Tabakrauchexposition konnten Chen et al. beobachten, dass das Gewicht Tabakrauch-exponierter Mäuse für zwei Wochen konstant niedriger war, im Vergleich mit dem Ausgangsgewicht; danach begannen diese Tiere an Gewicht zuzunehmen, wiesen allerdings bis einschließlich des Versuchsendes ein signifikant niedrigeres Gewicht als Kontrolltiere auf (Chen, Hansen, et al. 2006).

Ob Tabakrauch-exponierte Mäuse zu einem späteren Zeitpunkt an Gewicht zunehmen, kann durch vorliegende Arbeit nicht belegt werden, da die Versuche nach 16 Tagen Rauchexposition beendet wurden. Zudem ist die Studie dahingehend limitiert, als keine Dokumentation der Nahrungsaufnahme erfolgte. Es konnten maximal 53,7 Prozent der Gewichtsveränderung durch die Tabakrauchexposition erklärt werden; dementsprechend müssen weitere relevante Einflussfaktoren vorhanden gewesen sein. Es lagen standardisierte Versuchsbedingungen vor, sodass ein Einfluss durch Futtermittelangebot und Haltungsbedingungen unwahrscheinlich erscheint. Stressoren, wie die Einflussgröße „Mensch“ und das tägliche Versuchsprozedere, könnten die Gewichtsentwicklung beeinflusst haben; auch jahreszeitliche Einflüsse stehen zur Diskussion.

Diese Arbeit konnte bereits existierende Beobachtungen, hinsichtlich der murinen Gewichtsentwicklung unter Tabakrauchexposition, in einer größeren Studienpopulation reproduzieren. Die Ergebnisse dieser Studie belegen ähnliche Effekte des Tabakkonsums auf die murine Gewichtsentwicklung wie sie für die humane Situation beschrieben sind.

#### *Normgewichtszunahme oder Pseudogravidität*

Für eine nicht-exponierte Kontrollgruppe beobachteten Chen et al., vier Tage nach Versuchsbeginn, eine durchschnittliche Gewichtszunahme von 0,6 Gramm (Chen, Vlahos, et al. 2005). In vorliegender Arbeit nahmen Tiere der Kontrollgruppe bis zum entsprechenden Zeitpunkt circa 0,4 Gramm an Gewicht zu. Bis Tag E9.5 stagnierte das Gewicht der AIR-Tiere annähernd kontinuierlich auf diesem Niveau. Die leichte Gewichtszunahme der Kontrollgruppe erscheint, bei Vergleich mit Normgewichtskurven von „Charles River“, adäquat (Charles River Laboratories International).

Zu späteren Zeitpunkten (E10.5) ist eine weitere kontinuierlich Gewichtszunahme der Kontrollgruppe zu verzeichnen. Bei der Beurteilung zu diesen Zeitpunkten muss bedacht

werden, dass sich die Stichprobenanzahl ab Tag E12.5 verringerte. Basierend auf der Gewichtsentwicklung, fand ab Tag E12.5 eine Selektion statt; es verblieben vorwiegend „schwerere“ Tiere im Versuch, für welche eine Trächtigkeit angenommen wurde. Die Selektion erfolgte nicht nach definiertem Schema. An Tag 17.5 wogen nicht-trächtige AIR-Weibchen (n=61) durchschnittlich 1,1 Gramm mehr als zu Versuchsbeginn; wird ein Ausgangsgewicht zwischen 15,9 und 21,8 Gramm angenommen, entspricht dies einer relativen Gewichtszunahme von circa fünf bis 6,9 Prozent.

Für diese Beobachtung scheinen zwei Erklärungen möglich. Der Vergleich mit Gewichtsnormkurven des „Jackson Laboratory“ legt nahe, dass es sich, bei zuvor beschriebener Gewichtszunahme in entsprechendem Zeitraum, um einen erwartbaren Effekt handeln könnte (The Jackson Laboratory). Zudem kann vermutet werden, da diese „schweren“ AIR-Tiere keine Jungtiere warfen, dass hier eine Gewichtszunahme im Rahmen einer Scheinträchtigkeit vorlag. Dewar beschreibt für scheinträchtige Mäusen eine Gewichtszunahme von durchschnittlich sieben Prozent (Dewar 1957). Hettiaratchi et al. führen die Gewichtszunahme sowohl während der Trächtigkeit als auch während einer Scheinträchtigkeit auf den Anstieg der Progesteronsekretion und einer damit einhergehende vermehrte Wasserretention, Protein- und Fetteinlagerung zurück (Hettiaratchi und Pickford 1968). Ein derartiger Effekt konnte bei nicht-trächtigen CS-Mäusen nicht beobachtet werden. Allerdings ist der murine Reproduktionszyklus stressanfällig (Percy und Barthold 2007, 97-99). Vermutlich führte der - durch die Tabakrauchexposition ausgelöste - Stress zur Induktion einer Anöstrus-Phase. Dadurch ließe sich erklären, warum die CS-Mäuse keine Gewichtszunahme im Sinne einer Pseudogravidität zeigten.

## **7.2 Effekt der Rauchexposition auf die Gewichtsentwicklung während der Trächtigkeit**

Zwei Tage nach Beginn der Rauchexposition unterschied sich das Gewicht trächtiger CS- und trächtiger AIR-Mäuse signifikant voneinander. Anhand der Berechnung linearer Regressionsmodelle, konnte ein signifikanter Einfluss der Rauchexposition auf die Gewichtsentwicklung nachgewiesen werden; zudem ermöglichen diese Modelle die Quantifizierung der Gewichtsunterschiede zwischen AIR- und CSE-Gruppe. Durch Verwendung signifikanter Modellkoeffizienten können Vorhersagen über die zu erwartende Gewichtsveränderung getroffen werden.

Anfangs sollte erwähnt werden, dass die nachfolgende Einteilung in Trächtigkeitstrimester durch die Verfasserin erfolgte und sich an der Versuchsdauer (E0 bis E18.5) orientierte, welche annähernd der murinen Gestationsdauer (19-21 Tage) entsprach (Croy, et al. 2014, 792). Trächtige Kontrolltiere wogen gegen Ende des zweiten Trimesters (E12.5) im Mittel 4,9 Gramm und gegen Versuchsende (E18.5) durchschnittlich 13,9 Gramm mehr als zu Versuchsbeginn (E0). Die Gewichtsentwicklung trächtiger Kontrolltiere stimmt mit Beobachtungen von F. C. Davis überein, welcher für trächtige Mäuse bis zum zwölften Tag nach Befruchtung eine Gewichtszunahme von circa vier Gramm und bis zum 18. Tag nach Befruchtung eine Gewichtszunahme von circa 13 Gramm beschreibt (Davis 1989). In vorliegender Studie nahmen Kontrolltiere innerhalb des ersten Trimesters im Mittel ein Gramm an Gewicht zu. F. C. Davis kann, in entsprechendem Zeitraum, keine derartige Gewichtsveränderung feststellen (Davis 1989).

Ab dem dritten Tag nach Expositionsbeginn übte Tabakkonsum einen signifikanten Effekt auf die Gewichtsentwicklung während der Trächtigkeit aus. Trächtige CSE-Mäuse nahmen kontinuierlich je Trimester annähernd ein Gramm weniger an Gewicht zu als trächtige Kontrolltiere; zu Versuchsende wogen trächtige CSE-Tiere im Schnitt 3,3 Gramm weniger. Carmines et. al beschreiben ähnliche Effekte an Ratten: Tabakrauch-exponierte Ratten nahmen dosisabhängig während der Tragezeit signifikant weniger an Gewicht zu als Kontrolltiere; allerdings konnte ein signifikanter Effekt erst in den letzten Tagen der Gravidität beobachtet werden (Carmines, et al. 2003).

Soweit der Verfasserin bekannt, gibt es bisher keine vergleichbaren Studien zur Gewichtsentwicklung während der murinen Trächtigkeit unter Tabakrauchexposition. Zudem konnte vorliegende Studie die Effekte des Tabakkonsums auf die Gewichtsentwicklung während der humanen Schwangerschaft, im Mausmodell reproduzieren.

Carmine et al. konnten keine Unterschiede hinsichtlich der Nahrungsaufnahme zwischen Rauch- und Kontrollgruppe feststellen (Carmines, et al. 2003). Eine andere Studie deutet auf eine reduzierte Nahrungsaufnahme Tabakrauch-exponierter trächtiger Versuchstiere hin (Picone, et al. 1982).

Dahingehend widersprechen Studien am Tiermodell Beobachtungen am Menschen. Raucherinnen weisen während der Schwangerschaft eine signifikant höhere Nahrungs-/Energieaufnahme, verglichen mit Nichtraucherinnen, auf. Bei Nichtraucherinnen korreliert eine gesteigerte Nahrungs-/Energieaufnahme während der Schwangerschaft positiv mit der Höhe der Gewichtszunahme (Picone, et al. 1982, Muscati, Koski und Gray-Donald 1996).

Untersuchungen von Muscati et al. belegen für Raucherinnen paradoxe Effekte: Je höher der gravide mütterliche Tabakkonsum, desto höher die Nahrungs-/Energieaufnahme, desto niedriger die maternale Gewichtszunahme und desto niedriger das kindliche Geburtsgewicht (Muscati, Koski und Gray-Donald 1996). Tabakkonsum trägt bei rauchenden Schwangeren offenbar weniger zu einer Dämpfung des Hungergefühls bei, sondern führt eher zu einer Steigerung der Nahrungs-/Energieaufnahme. Das trotz dieser Beobachtung eine geringere Gewichtszunahme, verglichen mit Nichtraucherinnen, zu verzeichnen ist, mag folgende Ursachen haben: (1) Niedrigere mütterliche Gewichtszunahme könnte auf einen Tabakrauch-assoziierten erhöhten Grundumsatz zurückzuführen sein (Picone, et al. 1982, Muscati, Koski und Gray-Donald 1996) und (2) Niedrigere mütterliche Gewichtszunahme könnte indirekt Anzeichen einer Tabakrauch-induzierten fetalen Wachstumsrestriktion sein (Muscati, Koski und Gray-Donald 1996).

Auch im Mausmodell werden eine, durch intrauterine Tabakrauchexposition bedingte, signifikante Reduktion des Wurfgewichtes und der Scheitel-Steiß-Länge beschrieben (Esposito, et al. 2008, Larcombe, et al. 2011). Somit kann ebenso für das Mausmodell dies als Grund einer geringeren maternalen Gewichtszunahme diskutiert werden.

Auf einige Limitationen der Studie sei hingewiesen: Die Rauchexposition der Mäuse begann postkonzeptionell; verglichen mit einer präkonzeptionell beginnenden, „chronischen“ Tabakrauchexposition, kann vermutet werden, dass akut beginnender Tabakkonsum einen differenten Effekt auf die Gewichtsentwicklung hat. Es konnten maximal 50,4 Prozent der Gewichtsveränderung durch Tabakrauchexposition erklärt werden; dementsprechend müssen, weitere relevante Einflussfaktoren, wie beispielsweise der Stressor „Mensch“ und die täglichen Versuchsprozedere, auf die Gewichtsentwicklung gewirkt haben. Wurfgröße und Wurfgewicht wurden nicht mit in die Auswertung einbezogen; demzufolge können keine definitiven Aussagen über deren Beitrag zur maternalen Gewichtsentwicklung getroffen werden. Zudem erfuhr die Energie-/Nahrungsaufnahme der Versuchstiere keiner Kontrolle. Inwieweit deshalb eine, um terminal 3,3 Gramm, geringere Gewichtszunahme der trächtigen CS-Tiere, einzig durch eine gesteigerten Grundumsatz und eine fetale Wachstumsrestriktion zu erklären ist, oder welche weiteren Faktoren Einfluss nehmen, bleibt offen; dies ist unter anderem der Tatsache geschuldet, dass, im Rahmen dieser Studie, die Gewichtsentwicklung der Muttertiere besonders unter dem Aspekt der Prognose des Trächtigkeitsstatus betrachtet wurde. Jedoch könnten dies interessante Ansatzpunkte für weitere Forschungsarbeit darstellen.

### **7.3 Ausgangsgewicht und Verpaarungsgruppeneffekte**

#### **7.3.1 Ausgangsgewicht**

Bei Betrachtung der mittleren und medianen murinen Gewichte fiel eine Diskrepanz zwischen der Höhe des präkonzeptionellen Gewichts und des Trächtigkeitsstatus auf. Tiere, welche trächtig wurden, wogen zum Verpaarungszeitpunkt signifikant mehr als nicht-trächtige Tiere.

Mit der Intention, die Wahrscheinlichkeit des Eintretens einer Trächtigkeit, auf Basis des Ausgangsgewichts, vorherzusagen, wurden logistische Regressionsmodelle berechnet. Diese Modelle bestätigen eindeutig den signifikanten Einfluss eines höheren Ausgangsgewichts auf die Chance einer Trächtigkeit; ein höheres Ausgangsgewicht würde die Chance einer Trächtigkeit erhöhen. Allerdings zeigt die niedrige Modellgüte das Vorhandensein weiterer relevanter – nicht berücksichtigter – Einflussgrößen. Dementsprechend ist eine Bestimmung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Trächtigkeit mittels dieses Modells nicht ratsam. Weiter potentielle Einflussgrößen werden in 7.3.2 diskutiert.

#### **7.3.2 Verpaarungsgruppeneffekte**

Unterschiedlich hohe Trächtigkeitsraten zwischen den Verpaarungsgruppen und der Hinweis auf das Vorhandensein weiterer Prädiktoren, welche die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Trächtigkeit beeinflussen, war Anlass die Verpaarungsgruppen hinsichtlich der Trächtigkeitsraten und der Ausgangsgewichte miteinander zu vergleichen.

Insgesamt wurden 11,6 Prozent der Weibchen trächtig. Zwischen den Verpaarungsgruppen konnten unterschiedlich hohe Trächtigkeitsraten beobachtet werden. Durch Pearsons-Chi<sup>2</sup>-Test bestätigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Verpaarungsgruppe und Trächtigkeitsstatus.

Daten, welche in die Auswertung einfließen, wurden innerhalb elf aufeinanderfolgender Monate erhoben. Dementsprechend durchliefen die Verpaarungsgruppen 3 bis 16 den Versuch, jeweils nacheinander, zwischen März 2013 und Januar 2014.

Werden Verpaarungsgruppe, Monat der entsprechenden Versuchsdurchführung und die zugehörige Trächtigkeitsrate verglichen, fällt auf, dass in Frühjahres- und Sommermonaten (März bis August) zwischen 6,25 und 25 Prozent der Mäuse trächtig wurden. In Herbst- und Wintermonaten (September bis Februar) wurden zwischen 0 und 10,42 Prozent der Mäuse trächtig. Während der Frühjahres- und Sommersaison überstieg die tatsächliche Anzahl der

trächtigen Tiere zumeist die erwartete Anzahl; ein gegensinniger Effekt konnte für die Herbst- und Wintersaison beobachtet werden (siehe Tab. 49).

Ein Vergleich der mittleren Ausgangsgewichte (E0) zwischen den Verpaarungsgruppen, zeigte ebenfalls signifikante Unterschiede. Werden Verpaarungsgruppe und damit Saison, entsprechende Trächtigkeitsraten und zugehöriges mittleres Gewicht zum Verpaarungszeitpunkt gegenübergestellt, kann zusätzlich folgende Tendenz beobachtet werden: Höheres Ausgangsgewicht ging eher mit höheren Trächtigkeitsraten einher. Auffällig ist, dass höhere Ausgangsgewichte vorwiegend in Frühjahres- und Sommermonaten zu verzeichnen waren; in Herbst- und Wintermonaten schienen die Mäuse initial weniger zu wiegen.

Eingangs seien zwei Limitationen erwähnt: Da einige der männlichen Tiere in mehreren Verpaarungsgruppen eingesetzt wurden, sollte die Möglichkeit des Vorliegens von „Trainingseffekten“ bedacht werden; hieraus könnten unterschiedlich hohe Trächtigkeitsraten resultieren. Desweiteren sei auf die niedrigen Fallzahlen hingewiesen, denn die Verpaarungsgruppen umfassten jeweils nur zwischen 24 und 48 Tieren.

Trotzdem deuten diese Beobachtungen einen Zusammenhang zwischen Saison, Gewicht zum Verpaarungszeitpunkt und Trächtigkeitsstatus an. Mehrere Autoren berichten, dass Saisoneffekte das Einsetzen der Geschlechtsreife und den Östruszyklus beeinflussen (Bronson, Dagg und Snell 1966, von Engelhardt 2010, 542-543, Croy, et al. 2014, 3-9, 90-91, 792-793).

### *Geschlechtsreife*

Für vorliegende Studie wurden weibliche Balb/c-Mäuse standardisiert im Alter von 8 Wochen in den Versuch eingebunden. Der Beginn der Geschlechtsreife weiblicher Mäuse differiert stammesabhängig und wird für Balb/c-Mäuse zwischen der siebten bis neunten Lebenswoche angegeben (Bronson, Dagg und Snell 1966, Croy, et al. 2014, 3-9, 792-793); daher kann von einer eingetretenen Geschlechtsreife der Versuchstiere ausgegangen werden.

Allerdings unterliegt das Einsetzen der Geschlechtsreife sowohl genetischen Prädispositionen, wie auch Saisoneffekten. Die Geschlechtsreife der Maus setzt in Sommermonaten früher ein als in Wintermonaten (Bronson, Dagg und Snell 1966). Die Eröffnung der Vagina, welche als äußerliches Kennzeichen der murinen Geschlechtsreife gilt (Caligioni 2009), erfuhr vor Verpaarung keiner Kontrolle. Daher kann nur vermutet werden, dass ein saisonbedingt verzögertes Einsetzen der Geschlechtsreife und somit Infertilität zum

Verpaarungszeitpunkt zu niedrigeren Trächtigkeitsraten während Herbst- und Wintermonaten führte.

### *Reproduktionszyklus*

Der Reproduktionszyklus der Maus dauert vier bis fünf Tage und gliedert sich in vier Phasen: Proöstrus, Östrus, Metöstrus, Diöstrus. Am Ende der Östrus-Phase findet die Ovulation statt. Eine leichte Gewichtszunahme während der Östrusphase im Mausmodell wurde beschrieben (Dewar 1957). Ergebnisse dieser Arbeit weisen darauf hin, dass ein höheres Ausgangsgewicht zum Verpaarungszeitpunkt mit einer höheren Rate an Graviditäten einhergeht. Ein höheres Ausgangsgewicht könnte als Indiz dafür dienen, dass sich die Versuchstiere in der Östrus-Phase des Reproduktionszyklus befinden. Um das Ausgangsgewicht im Sinne eines „Ovulationstests“ zu nutzen, müssten zyklische Gewichtsschwankungen der Weibchen bereits vor Verpaarungsbeginn im Verlauf erfasst werden.

Der Reproduktionszyklus ist, in Abhängigkeit von Umweltfaktoren und genetischer Prädisposition, Schwankungen unterworfen (Bronson, Dagg und Snell 1966, Weiss, Becker und Bernsmann 2008, 170, Caligioni 2009, von Engelhardt 2010, 542-543, Croy, et al. 2014, 3-9, 792-793).

Im Rahmen dieser Studie wurden weibliche Balb/c-Mäuse vor Verpaarung eine Woche lang in Gruppen à vier Weibchen pro Käfig gehalten. Soziale Faktoren, wie eine rein weibliche Gruppenhaltung kann die Östrus- zu Gunsten der Diöstrus-Phase supprimieren; bereits eine Gruppengröße von vier bis acht Tieren scheint zu einer Störung des Östruszyklus zu führen und die Inzidenz an Pseudograviditäten zu erhöhen (Bronson, Dagg und Snell 1966, Ryan und Schwartz 1977). Daher kann eine Beeinflussung gegenseitiger Östruszyklen nicht ausgeschlossen werden. Das Zusammenführen einer weiblichen mit einer männlichen Maus zu Verpaarungszwecken, löst innerhalb von 72 Stunden die Ovulation aus (Ryan und Schwartz 1977). Die Verpaarungsdauer belief sich auf circa 24 Stunden. Es kann vermutet werden, dass in einigen Weibchen während dieser Zeitspanne kein Eisprung ausgelöst werden konnte. Männliche Balb/c-Mäuse produzieren einen hohen Anteil morphologisch abnormer Spermien (Otha, Sakaide und Wakayama 2009); eine Tatsache, die zusätzlich Erklärungspotential für niedrige Trächtigkeitsraten bietet. Erwähnenswert erscheint eine, für Balb/c-Mäuse beschriebene, schwache Libido, welche das Paarungsverhalten beeinflusst haben könnte (Percy und Barthold 2007, 97-99).

Auch Nahrungsangebot und Saisoneffekte stellen limitierende Faktoren des regulären Östruszyklus dar. Die Länge des murinen Östruszyklus unterscheidet sich zwischen kalten Winter- und warmen Frühjahres-/Sommermonaten. Eine Verlängerung des Reproduktionszyklus in Frühjahres- und Sommermonaten geht stammesabhängig mit einer längeren Proöstrus und Östrus-Phase einher (Bronson, Dagg und Snell 1966, Croy, et al. 2014, 3-9, 90). Eine Unterbrechung des Brunstzyklus durch jahreszeitliche Einflüsse wird in der Literatur beschrieben (von Engelhardt 2010, 542-543). Vorliegende Studie legt, auf Grund der Beobachtung höherer Trächtigkeitsraten in Frühjahres- und Sommermonaten, eine saisonale Beeinflussung des Östruszyklus nahe. Nahrung stand den Versuchstieren unbegrenzt zur Verfügung. Die Futtermittel wurden von extern bezogen; saisonbedingte Änderung der Futtermittelqualität sind nicht anzunehmen, können aber auch nicht negiert werden.

Die optimale tägliche Hell-Dunkel-Rhythmik (12h/12h) bestimmt als weitere Determinante die Physiologie des Östruszyklus und den Ovulationszeitpunkt (Bronson, Dagg und Snell 1966, Deb, Reese und Paria 2006, 9-34, Weiss, Becker und Bernsmann 2008, 170). Dies hat chronobiologische Gründe: Der Hypothalamus, als endogenes Rhythmusorgan, steuert circadiane und circannuale Rhythmik des Organismus. Externe Zeitgeber, wie Licht, Licht-Dunkel-Periodik und Temperatur, synchronisieren diese Rhythmen auf epiphysärer Ebene (Roenneberg und Aschoff 1990, Silbernagl und Despopoulos 2007, 336). Der hypothalamisch-epiphysär-gonadotrope Regelkreis beeinflusst die Reproduktionsfunktion der Säugetiere. Eine seasonspezifische Anpassung der Genexpression kann, bedingt durch die circannuale Photoperiodik, zu einem saisonalen Switch der Phänotypen führen (Walton, Weil und Nelson 2011). Die Voraussetzungen eines standardisiert, zwölfstündigen Hell-Dunkel-Rhythmus sowie einer konstanten Raumtemperatur, wurden im Rahmen der Versuchsdurchführung erfüllt.

Eine Erklärung dafür, dass trotz standardisierter Versuchsbedingungen, Saisoneffekten auftreten, liefern Bartsch et al.: Diese beobachteten, dass die epiphysäre Aktivität von Ratten auch unter kontrollierten Laborbedingungen saisonalen Schwankungen unterlag. Bartsch et al. konnten nachweisen, dass circannuale Veränderungen des geomagnetischen Feldes und variierende Sonnenfleckenzyklen die saisonale Rhythmik der Melatoninsekretion beeinflussen (Bartsch, et al. 2012).

Als nicht zu vernachlässigender Stressor, welcher den Reproduktionszyklus beeinflusst, sollte die Handhabung und das Management der Tiere berücksichtigt werden. Anhaltender Stress

scheint die Trächtigkeitsrate im Mausmodell zu minimieren. Eine stressbedingt verminderte Sekretion des Gelbkörperhormons während der Proöstrus-Phase konnte bei Ratten nachgewiesen werden; zusätzlich scheinen weitere Stresshormone, wie Corticosteroide, den Brunstzyklus negativ zu beeinflussen (Hedrich und Bullock 2004, 303-304). Eine einwöchige Akklimatisierungsphase vor Verpaarung sollte der Gewöhnung der Tiere an neue Haltungsbedingungen dienen. Stress, welcher potentiell durch das Tierhandling vor Verpaarung ausgelöst wurde, könnte den Reproduktionszyklus beeinflusst haben. Das Eintreten einer Trächtigkeit kann als unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit (AIR/CSE) betrachtet werden, da die Tabakrauchexposition erst ab dem zweiten Tag nach der Verpaarung erfolgte.

Limitationen erfährt die Studie dahingehend, dass das Vorhandensein der Geschlechtsreife bzw. die Bestimmung der Zyklusphase - im Sinne eines „Ovulationstests“ - zum Verpaarungszeitpunkt nicht überprüft wurde. Saisonal bedingte Schwankungen der Zyklusrhythmik können daher nicht abschließend bewiesen werden.

Nichtsdestotrotz legen zuvor angestellte Überlegungen und der Vergleich mit entsprechender Literatur den Schluss nahe, dass saisonbedingte Veränderungen des Östruszyklus zu unterschiedlich hohen Trächtigkeitsraten beitragen.

#### **7.4 Prognose des Trächtigkeitsstatus**

Methoden, um eine stattgehabte Kopulation nachzuweisen, sind bekannt. Dazu gehören die Kontrolle auf einen Vaginalpfropf oder die Untersuchung des Vaginalsekrets auf Spermien am Morgen nach der Verpaarung (Croy, et al. 2014, 3-9).

Eine Untersuchung des Vaginalsekrets auf Spermien fand im Rahmen dieser Studie nicht statt. Allerdings wurden die Weibchen am Morgen nach Verpaarung auf das Vorhandensein eines Vaginalpfropfs kontrolliert. Bei 47,5 Prozent der trächtigen Balb/c-Mäuse konnte ein solcher detektiert werden. Verschiedene Einflussgrößen sind zu bedenken: Die Färbung des Pfropfs ist häufig uneinheitlich und seine Position innerhalb der Vagina variiert; dies kann eine Visualisierung erschweren (Croy, et al. 2014, 3-9). Croy et al. (2014) warnen zudem vor einer Verwechslung des Vaginalpfropfs mit abgeschilferten verhornten Plattenepithel (Croy, et al. 2014, 3-9). Auch eine Absonderung des Pfropfs aus der Vagina vor Observation steht zur Diskussion. Es sei angemerkt, dass die Sensitivität dieses Verfahrens, hinsichtlich der Vorhersage einer potentiellen Befruchtung, in vorliegender Studie nicht ausreichend ist.

Auf eine abdominelle Umfangsvermehrung als Kennzeichen einer Trächtigkeit wurde

geachtet, jedoch konnte hierdurch der Beweis einer Trächtigkeit erst zu späten Zeitpunkten der Gravidität erbracht werden; um eine Trächtigkeit in der Frühphase zu erkennen, scheint diese Methode wenig geeignet.

Soweit der Verfasserin bekannt, gibt es derzeit keine zuverlässige Methode zur Prognose des murinen Trächtigkeitsstatus zu frühen Zeitpunkten der Gravidität. In Ermangelung eines solchen „Trächtigkeitstests“, widmete sich der letzte Teil der Arbeit der Entwicklung eines Vorhersagemodells unter Berücksichtigung der Gewichtsveränderung und der Exposition (AIR/CSE). Anfangs wurden für jeden Zeitpunkt logistische Regressionsmodelle ohne Einbeziehung des Expositionseffekts gerechnet. Dadurch wurde die Möglichkeit geschaffen die Chance einer Trächtigkeit basieren auf der Gewichtsveränderung zu berechnen. Das Modell ohne Berücksichtigung des „Raucheffekts“ kann, ab Tag E9.5 (Nagelkerkes- $R^2 = 0,58$ ), zur Vorhersage des Trächtigkeitsstatus verwendet werden; ab Tag E14.5 kann dieses Modell alle trächtigen Mäuse als korrekt trächtig klassifizieren.

Die Tatsache, dass Tabakrauch-exponierte Tiere weniger stark an Gewicht zunehmen (7.1 und 7.2), deutete bereits einen Einfluss der Tabakrauchexposition auf die Prognose des Trächtigkeitsstatus an. Deshalb wurde in einem zweiten Schritt neben der Veränderung des Gewichts, die Einflussgröße „Exposition“ in die Modellberechnungen aufgenommen. Ab dem sechsten Tag nach Verpaarung beeinflusst der Gruppeneffekt die Chance einer Trächtigkeit signifikant.

Ab Tag E6.5 ist das Modell mit Berücksichtigung des Expositionseffekts, verglichen mit dem Modell ohne Einbeziehung des Gruppeneffekts, zu jedem Zeitpunkt besser; die Sensitivität des Modells mit Gruppeneffekt ist höher als diejenige des Modells ohne Gruppeneffekt. Ab Tag E8.5 ist die Modellanpassung an die Daten sehr gut, die Sensitivität beträgt zu diesem Zeitpunkt 56,3 Prozent. Es empfiehlt sich somit das Modell ab diesem Zeitpunkt zu verwenden. Ab Tag E12.5 können 100 Prozent der trächtigen Tiere als korrekt trächtig klassifiziert werden. Die Spezifität bewegt sich in einem Bereich zwischen 97 und 100 Prozent. Dem Vorhersagemodell mit Einbeziehung des Expositionseffekts sollte der Vorzug gegeben werden.

Zur Modelldemonstration im Ergebnissteil (6.5.3 Praktische Umsetzung der Ergebnisse) wurden Daten aus Versuchen verwendet, welche nicht in die Berechnung des Vorhersagemodells einfließen (Verpaarungsgruppe 17). Es sei darauf hingewiesen, dass explizit Daten eines nicht-trächtigen Kontrolltieres und eines trächtigen CS-Tieres verwendet wurden. Dies erscheint von Bedeutung, da nicht-trächtige Kontrolltiere im Versuchsverlauf

eher an Gewicht zunehmen; CS-Tiere nehmen, verglichen mit trächtigen Kontrolltieren weniger stark an Gewicht zu. Dies soll als Beleg dienen, dass vorgeschlagenes Prognosemodell - auch bei vermeintlich schwierigen Konstellationen - gute Ergebnisse zu liefern vermag.

Zudem sei auf die Praktikabilität dieses Verfahrens hingewiesen. Als Equipment bedarf es einzig einer Präzisionswaage und eines wissenschaftlichen Taschenrechners.

Limitationen erfährt das Vorhersagemodell insofern, als es zu sehr frühen Zeitpunkten keine gute Anpassung an die Daten gewährleistet; die Gewichtsveränderung bis Tag E7.5 ist nicht stark genug, sodass eine noch zeitigere Prognose des Trächtigkeitsstatus, anhand dieses Modells, nicht sicher möglich ist. Die Fragestellung zielte darauf ab, denjenigen Zeitpunkt zu bestimmen, zu welchem der Trächtigkeitsstatus mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 Prozent vorherzusagen war; eine derart pauschale Aussage kann nicht getroffen werden, da die Gewichtsveränderung jedes Tieres individuell verschieden ist.

Des Weiteren sei erwähnt, dass vorgeschlagenes Prognosemodell auf ähnliche Versuchsbedingungen angewiesen und anfällig für „Ausreißer“ ist; beispielsweise könnte eine unterdurchschnittlicher Gewichtszunahme eines terminal trächtigen AIR-Tieres, zu einem falsch negativen Prognoseergebnis führen. Eine Übertragbarkeit des Vorhersagemodells auf andere Mausstämme, mit ähnlicher Gewichtsveränderung während der Tragezeit und unter vergleichbaren Versuchsbedingungen, erscheint möglich, erfuhr aber keiner Erprobung.

## 8 Schlussfolgerung

Die humane Gewichtsentwicklung unter Tabakrauchexposition konnte sowohl für die nicht-gravide Konstitution als auch während der Schwangerschaft im Balb/c-Mausmodell modelliert werden. Ergebnisse dieser Arbeit werden durch Resultate anderer Studien an Tiermodellen gestützt; allerdings sind, soweit der Verfasserin bekannt, in der Literatur bisher keine Studien zur Gewichtsentwicklung im Mausmodell mit derart hohen Fallzahlen beschrieben. Zu Grunde liegende Mechanismen der differentiellen Gewichtsentwicklung unter Tabakrauchexposition wurden nicht näher untersucht.

Saisonbedingte Unregelmäßigkeiten des murinen Reproduktionszyklus scheinen zu unterschiedlich hohen Trächtigkeitsraten zu führen; für Forschung am Tiermodell, welche auf Produktion von Trächtigkeit und Nachkommen angewiesen ist, bietet sich die Versuchsdurchführung vorzugsweise in Frühjahrs- und Sommermonaten an. Um die Trächtigkeitsraten zu erhöhen, erscheint die Bestimmung der Östrus-Phase bzw. des Ovulationszeitpunktes vor Verpaarung sinnvoll. Als Verfahren bieten sich die visuelle Beobachtung der Vaginalmorphologie sowie die zytologische Untersuchung des Vaginalsekrets an; sowohl Vaginalmorphologie als auch Zusammensetzung des Vaginalsekretes sind zyklusspezifisch (Byers, et al. 2012, Croy, et al. 2014, 3-9, 792-793). Mit Hilfe des Ausgangsgewichtes die Wahrscheinlichkeit des Eintretens einer Trächtigkeit vorherzusagen, ist nicht gelungen.

Die Entwicklung eines Modells, mit dem Ziel den Trächtigkeitsstatus - basierend auf der Gewichtsveränderung und unter Berücksichtigung der Tabakrauchexposition - zu prognostizieren, ist gelungen. Eine sichere Prognose ab Tag E8.5 ist möglich.

## 9 **Abbildungsverzeichnis**

<u>Abbildung 1:</u> Regulation der Nahrungsaufnahme: NPY=Neuropeptide Y, AgRP=agouti related protein, POMC=Proopiomelanocortin, CART=cocaine and amphetamine regulated transcript, MCH=melanin concentrating hormone, CRH=corticotropin releasing hormone, TRH=thyrotropin releasing hormone, CCK=Cholezystokinin, GLP-1=glucagon-like-peptide (aus: (Gekle, et al. 2010, S.415)) .....	9
<u>Abbildung 2:</u> Gewichtsentwicklung [g] der Mäuse: Liniendiagramm mit Fehlerbalken [95%-Konfidenzintervall] .....	36
<u>Abbildung 3:</u> Gewichtsentwicklung [g] der Mäuse in Abhängigkeit vom Trächtigkeitsstatus: Liniendiagramm mit Fehlerbalken [95%-Konfidenzintervall] .....	37
<u>Abbildung 4:</u> Gewichtsentwicklung [g] der Mäuse in Abhängigkeit vom Trächtigkeitsstatus und von der Exposition: Liniendiagramm mit Fehlerbalken [95%-Konfidenzintervall] .....	38
<u>Abbildung 5:</u> mittlere Gewichtsveränderung [g] nicht-trächtiger Tiere jeweils von Zeitpunkt E0 zu Zeitpunkt E(x) in Abhängigkeit der Exposition: Liniendiagramm mit Fehlerbalken [95%-Konfidenzintervall] .....	40
<u>Abbildung 6:</u> mittlere Gewichtsveränderung [g] trächtiger Tiere jeweils von Zeitpunkt E0 zu Zeitpunkt E(x) in Abhängigkeit der Exposition: Liniendiagramm mit Fehlerbalken [95%-Konfidenzintervall] .....	52
<u>Abbildung 7:</u> Ausgangsgewicht in Gramm [g] an Tag E-0.5 getrennt nach Trächtigkeitsstatus .....	63
<u>Abbildung 8:</u> Ausgangsgewicht in Gramm [g] an Tag E0.5 getrennt nach Trächtigkeitsstatus .....	64
<u>Abbildung 9:</u> Ausgangsgewicht in Gramm [g] an Tag E0 getrennt nach Trächtigkeitsstatus .....	65
<u>Abbildung 10:</u> Ausgangsgewichte in Gramm [g] an Tag E-0.5 getrennt nach Verpaarungsgruppen .....	72
<u>Abbildung 11:</u> Ausgangsgewichte in Gramm [g] an Tag E0.5 getrennt nach Verpaarungsgruppen .....	73

<u>Abbildung 12</u> : Ausgangsgewichte in Gramm [g] an Tag E0 getrennt nach Verpaarungsgruppen.....	74
<u>Abbildung 13</u> : mittleres Gewicht [g] der Verpaarungsgruppen (PG) [Monat der Verpaarung] an Tag E0.....	84
<u>Abbildung 14</u> : mittlere Gewichtsveränderung [g] trächtiger und nicht-trächtiger Tiere jeweils von Zeitpunkt E0 zu Zeitpunkt E(x): Liniendiagramm mit Fehlerbalken [95%- Konfidenzintervall].....	86

## 10 Tabellenverzeichnis

<u>Tabelle 1</u> : ausgewählte Inhaltsstoffe des Tabakrauchs (K = karzinogen, R = reizend, T = toxisch; modifiziert nach Dudenhausen, 2009, S. 28) .....	6
<u>Tabelle 2</u> : Klassifizierung der maternalen Gewichtszunahme in [kg] während der Schwangerschaft basierend auf dem prägravidem BMI (modifiziert nach: Institute of Medicine 2009, Tanaka, et al. 2014).....	12
<u>Tabelle 3</u> : Beschreibung der Verpaarungsgruppen mit Angabe absoluter (Häufigkeit) und relativer (Prozent) Häufigkeiten sowie kumulierter Prozente. ....	33
<u>Tabelle 4</u> : Beschreibung der Expositionsgruppen mit Angabe absoluter (Häufigkeit) und relativer (Prozent) Häufigkeiten sowie kumulierter Prozente. ....	34
<u>Tabelle 5</u> : Beschreibung des Trächtigkeitstatus mit Angabe absoluter (Häufigkeit) und relativer (Prozent) Häufigkeiten sowie kumulierter Prozente. ....	34
<u>Tabelle 6</u> : Kreuztabelle: Trächtigkeitstatus * Expositionsgruppe. Angabe relativer Häufigkeiten bezogen sowohl auf den gesamten Stichprobenumfang als auch auf die jeweilige Expositionsgruppe. ....	35
<u>Tabelle 7</u> : Kreuztabelle: Trächtigkeitstatus * plug check.....	36
<u>Tabelle 8</u> : E1.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung nicht-trächtiger Tiere .....	42
<u>Tabelle 9</u> : E2.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung nicht-trächtiger Tiere .....	42
<u>Tabelle 10</u> : E3.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung nicht-trächtiger Tiere .....	43
<u>Tabelle 11</u> : E4.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung nicht-trächtiger Tiere .....	43
<u>Tabelle 12</u> : E5.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung nicht-trächtiger Tiere .....	44
<u>Tabelle 13</u> : E6.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung nicht-trächtiger Tiere .....	44
<u>Tabelle 14</u> : E7.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung nicht-trächtiger Tiere .....	45

<u>Tabelle 15:</u> E8.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung nicht-trächtiger Tiere .....	45
<u>Tabelle 16:</u> E9.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung nicht-trächtiger Tiere .....	46
<u>Tabelle 17:</u> E10.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung nicht-trächtiger Tiere .....	46
<u>Tabelle 18:</u> E11.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung nicht-trächtiger Tiere .....	47
<u>Tabelle 19:</u> E12.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung nicht-trächtiger Tiere .....	47
<u>Tabelle 20:</u> E13.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung nicht-trächtiger Tiere .....	48
<u>Tabelle 21:</u> E14.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung nicht-trächtiger Tiere .....	48
<u>Tabelle 22:</u> E15.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung nicht-trächtiger Tiere .....	49
<u>Tabelle 23:</u> E16.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung nicht-trächtiger Tiere .....	49
<u>Tabelle 24:</u> E17.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung nicht-trächtiger Tiere .....	50
<u>Tabelle 25:</u> E18.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung nicht-trächtiger Tiere .....	50
<u>Tabelle 26:</u> E1.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung trächtiger Tiere .	53
<u>Tabelle 27:</u> E2.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung trächtiger Tiere .	54
<u>Tabelle 28:</u> E3.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung trächtiger Tiere .	54
<u>Tabelle 29:</u> E4.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung trächtiger Tiere .	55
<u>Tabelle 30:</u> E5.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung trächtiger Tiere .	55
<u>Tabelle 31:</u> E6.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung trächtiger Tiere .	56
<u>Tabelle 32:</u> E7.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung trächtiger Tiere .	56
<u>Tabelle 33:</u> E8.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung trächtiger Tiere .	57
<u>Tabelle 34:</u> E9.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung trächtiger Tiere .	57
<u>Tabelle 35:</u> E10.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung trächtiger Tiere .....	58

<u>Tabelle 36:</u> E11.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung trächtiger Tiere	58
<u>Tabelle 37:</u> E12.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung trächtiger Tiere	59
<u>Tabelle 38:</u> E13.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung trächtiger Tiere	59
<u>Tabelle 39:</u> E14.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung trächtiger Tiere	60
<u>Tabelle 40:</u> E15.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung trächtiger Tiere	60
<u>Tabelle 41:</u> E16.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung trächtiger Tiere	61
<u>Tabelle 42:</u> E17.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung trächtiger Tiere	61
<u>Tabelle 43:</u> E18.5: Einfluss der Exposition auf die Gewichtsentwicklung trächtiger Tiere	62
<u>Tabelle 44:</u> Lage- und Streuungsparameter: Ausgangsgewichte trächtiger und nicht-trächtiger Mäuse	65
<u>Tabelle 45:</u> E-0.5: Ausgangsgewicht	67
<u>Tabelle 46:</u> E0.5: Ausgangsgewicht	67
<u>Tabelle 47:</u> E0: Ausgangsgewicht	67
<u>Tabelle 48:</u> Trächtigkeitsraten der Verpaarungsgruppen - absolute und relative Häufigkeiten	68
<u>Tabelle 49:</u> Kreuztabelle Verpaarungsgruppe*Trächtigkeitsstatus; Verpaarungsgruppe mit Angaben zu Monat und Jahr der Verpaarung	69
<u>Tabelle 50:</u> Chi <sup>2</sup> -Test auf Abhängigkeit zwischen Verpaarungsgruppe und Trächtigkeitsstatus	71
<u>Tabelle 51:</u> Einfaktorielle ANOVA: Gewichte zum Zeitpunkt E0	74
<u>Tabelle 52:</u> Kruskal Wallis-Test: Gewichte zum Zeitpunkt E0	75
<u>Tabelle 53:</u> Multiples Testen: „Verpaarungsgruppe 3“ - Gewichte (E0)	76
<u>Tabelle 54:</u> Multiples Testen: „Verpaarungsgruppe 4“ - Gewichte (E0)	76
<u>Tabelle 55:</u> Multiples Testen: „Verpaarungsgruppe 5“ - Gewichte (E0)	77
<u>Tabelle 56:</u> Multiples Testen: „Verpaarungsgruppe 7“ - Gewichte (E0)	77

<u>Tabelle 57:</u> Multiples Testen: „Verpaarungsgruppe 8“ - Gewichte (E0).....	78
<u>Tabelle 58:</u> Multiples Testen: „Verpaarungsgruppe 9“ - Gewichte (E0).....	79
<u>Tabelle 59:</u> Multiples Testen: „Verpaarungsgruppe 10“ - Gewichte (E0).....	79
<u>Tabelle 60:</u> Multiples Testen: „Verpaarungsgruppe 11“ - Gewichte (E0).....	80
<u>Tabelle 61:</u> Multiples Testen: „Verpaarungsgruppe 12“ - Gewichte (E0).....	80
<u>Tabelle 62:</u> Multiples Testen: „Verpaarungsgruppe 13“ - Gewichte (E0).....	81
<u>Tabelle 63:</u> Multiples Testen: „Verpaarungsgruppe 14“ - Gewichte (E0).....	82
<u>Tabelle 64:</u> Multiples Testen: „Verpaarungsgruppe 15“ - Gewichte (E0).....	82
<u>Tabelle 65:</u> Multiples Testen: „Verpaarungsgruppe 16“ - Gewichte (E0).....	83
<u>Tabelle 66:</u> Trächtigkeitsraten der Verpaarungsgruppen und Vergleich mit Ausgangsgewicht (E0) in [g] .....	85
<u>Tabelle 67:</u> E1.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus.....	88
<u>Tabelle 68:</u> E2.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus.....	89
<u>Tabelle 69:</u> E3.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus.....	89
<u>Tabelle 70:</u> E4.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus.....	90
<u>Tabelle 71:</u> E5.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus.....	90
<u>Tabelle 72:</u> E6.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus.....	91
<u>Tabelle 73:</u> E7.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus.....	91
<u>Tabelle 74:</u> E8.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus.....	92
<u>Tabelle 75:</u> E9.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus.....	92
<u>Tabelle 76:</u> E10.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus.....	93
<u>Tabelle 77:</u> E11.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus.....	94
<u>Tabelle 78:</u> E12.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus.....	94
<u>Tabelle 79:</u> E13.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus.....	95
<u>Tabelle 80:</u> E14.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus.....	95
<u>Tabelle 81:</u> E1.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus mit Expositionseffekt .....	97
<u>Tabelle 82:</u> E2.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus mit Expositionseffekt .....	98
<u>Tabelle 83:</u> E3.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus mit Expositionseffekt .....	98
<u>Tabelle 84:</u> E4.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus mit Expositionseffekt .....	99
<u>Tabelle 85:</u> E5.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus mit Expositionseffekt .....	100
<u>Tabelle 86:</u> E6.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus mit Expositionseffekt .....	100
<u>Tabelle 87:</u> E7.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus mit Expositionseffekt .....	101
<u>Tabelle 88:</u> E8.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus mit Expositionseffekt .....	102

<u>Tabelle 89</u> : E9.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus mit Expositionseffekt .....	102
<u>Tabelle 90</u> : E10.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus mit Expositionseffekt .....	103
<u>Tabelle 91</u> : E11.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus mit Expositionseffekt .....	104
<u>Tabelle 92</u> : E12.5: Prognose des Trächtigkeitsstatus mit Expositionseffekt .....	104
<u>Tabelle 93</u> : Regressionskonstanten, -koeffizienten und Sensitivität der Modelle zum jeweiligen Zeitpunkt .....	105

## 11 Literaturverzeichnis

- (1) Audrain-McGovern J., Benowitz N. L.; „Cigarette Smoking, Nicotine, and Body Weight.“ *Clin Pharmacol Ther*, 2011 Jul; 90 (1): 164-168.
- (2) Ay L., Kruithof C.J., Bakker R., Steegers E. A. P., Witteman J. C. M., Moll H. A., Hofman A., Mackenbach J. P., Hokken-Koelega A. C. S., Jaddoe V. W. V.; „Maternal anthropometric are associated with fetal size in different periods of pregnancy and at birth. The Generation R Study.“, *BJOG*, 2009; 116: 953-963.
- (3) Bösch D., Criée C.-P.; „Lungenfunktionsprüfung, Durchführung - Interpretation - Befundung.“, 3. Auflage, Springer Medizin Verlag, Berlin, Heidelberg, 2013.
- (4) Bartsch H., Mecke D., Probst H., Küpper H., Seebald E., Salewski L., Stehle T., Bartsch C., „Search for Seasonal Rhythmicity of Pineal Melatonin Production in Rats Under Constant Laboratory Conditions: Spectral Chronobiological Analysis, and Relation to Solar and Geomagnetic Variables.“ *Chronobiol Int.*, 2012 Oct; 29 (8): 1048-1061.
- (5) Boezen H. M., Jansen D. F., und Postma D. S.; „Sex and gender differences in lung development and their clinical significance.“, *Clin Chest Med*, 2004; 25: 237-245.
- (6) Bronson F. H., Dagg C. P., Snell G. D.; „Biology of the Laboratory Mouse – 11. Reproduction“, Herausgeber: Green, E. L., 1966; <http://www.informatics.jax.org/greenbook/frames/frame11.html> (Zugriff am 02.06.2014).
- (7) Brosius F.; „SPSS 19“, 1. Auflage, mitp, Heidelberg, 2011.
- (8) Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. „Gesetze im Internet“; Tabakprodukte-Verordnung; Herausgeber: Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz; <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/tabprodv/gesamt.pdf>, (Zugriff am 31.03.2014).
- (9) Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. „Gesetze im Internet“; Tierschutzgesetz; Herausgeber: Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz; <http://www.gesetze-im-internet.de/tierschg/BJNR012770972.html> (Zugriff am 07.06.2014).

- (10) Byers S. L., Wiles M. V., Dunn S. L., Taft R. A.; „Mouse Estrous Cycle Identification Tools and Images.“, *PLoS ONE*, 2012; 7 (4): e35538.
- (11) Caligioni C. S.; „Assessing Reproductive Status/Stages in Mice.“, *Current Protocols in Neuroscience*, 2009; 48: A.4I.1-A.4I.8.
- (12) Carmines E. L., Gaworski C. L., Faqi A. S., Rajendran N.; „In Utero Exposure to 1R4F Reference Cigarette Smoke: Evaluation of Developmental Toxicity.“ *Toxicological Sciences*, 2003; 75: 134-147.
- (13) Charles River Laboratories International; [www.criver.com](http://www.criver.com);  
[http://www.criver.com/files/pdfs/rms/us-model-pricing/rm\\_rm\\_c\\_balb\\_c\\_mice.aspx](http://www.criver.com/files/pdfs/rms/us-model-pricing/rm_rm_c_balb_c_mice.aspx)  
(Zugriff am 18.06.2014).
- (14) Chasan-Taber L., Schmidt M. D., Pekow P., Sternfeld B., Solomon C. G., Markenson G.; „Predictors of Excessive and Inadequate Gestational Weight Gain in Hispanic Women.“ *Obesity*, 2008; 16: 1657-1666.
- (15) Chen H., Hansen M. J., Jones J. E., Vlahos R., Bozinovski S., Anderson G. P., Morris M. J.; „Cigarette Smoke Exposure Reprograms the Hypothalamic Neuropeptide Y Axis to Promote Weight Loss.“, *Am J Respir Crit Care Med*, 2006; 173: 1248-1254.
- (16) Chen H., Vlahos R., Bozinovski S., Jones J., Anderson G. P., Morris M. J.; „Effect of Short-Term Cigarette Smoke Exposure on Body Weight, Appetite and Brain Neuropeptide Y in Mice.“, *Neuropsychopharmacology*, 2005; 30: 713-719.
- (17) Chiolerio A., Faeh D., Paccaud F., Cornuz J.; „Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance.“, *Am J Clin Nutr*, 2008; 87: 801-809.
- (18) Croy B. A., Yamada A. T., DeMayo F. J., Adamson S. L.; „The Guide to Investigation of Mouse Pregnancy.“, Elsevier Academic Press, London, 2014.
- (19) Davis F. C.; „Daily Variation in Maternal and Fetal Weight Gain in Mice and Hamsters.“, *The Journal of Experimental Zoology*, 1989; 250: 273-282.
- (20) de B Machado J., Filho P. V. M., Petersen G. O., Chatkin J. M.; „Quantitative effects of tobacco smoking exposure on the maternal-fetal circulation.“, *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2011; 11: 24.
- (21) Deb K., Reese J., Paria B. C.; „Methodologies to Study Implantation in Mice.“; aus *Methods in Molecular Medicine, Vol. 121: Placenta and Trophoblast: Methods and Protocols, Vol. 1*; Herausgeber: Soares M. J., Hunt J. S., Human Press Inc., Totowa, NY, 2006.

- (22) Dewar A. D.; „Body weight changes in the mouse during the oestrus cycle and pseudopregnancy.“, *J Endocrinol*, 1957; 15: 230-233.
- (23) Diedrich K., Holzgreve W., Jonat W., Schultze-Mosgau A., Schneider K.-T. M., Weiss J. M.; „Gynäkologie und Geburtshilfe“, 2. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2007.
- (24) Doherty D. A., Magann E. F., Francis J., Morrison J. C., Newnham J. P.; „Pre-pregnancy body mass index and pregnancy outcomes.“, *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2006; 95: 242-247.
- (25) Dormann C. F., Kühn I.; „Angewandte Statistik für die biologischen Wissenschaften“; Herausgeber: Helmholtz Zentrum für Umweltforschung-UFZ, 23.02.2011; [https://www.ufz.de/export/data/1/22396\\_deutschstatswork\\_23022011.pdf](https://www.ufz.de/export/data/1/22396_deutschstatswork_23022011.pdf) (Zugriff am 08.05.2014).
- (26) Dudenhausen, J. W.; „Rauchen in der Schwangerschaft“, Herausgeber: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen; 1. Auflage, Urban & Vogel, München, 2009.
- (27) Ehrenberg H. M., Dierker L., Milluzzi C., Mercer B. M.; „Low maternal weight, failure to thrive in pregnancy, and adverse pregnancy outcomes.“, *Am J Obstet Gynecol*, 2003; 189 (6): 1726-1730.
- (28) Esposito E. R., Horn K. H., Greene R. M., Pisano M. M.; „An animal model of cigarette smoke-induced in utero growth retardation.“, *Toxicology*, 2008; 246 (2-3): 193-202.
- (29) Fahrmeir L., Künstler R., Pigeot I., Tutz G.; „Statistik – Der Weg zur Datenanalyse“, 6. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, 2007.
- (30) Fahrmeir L., Kneib T., Lang S.; „Regression - Modelle, Methoden, Anwendungen“, aus: Statistik und ihre Anwendungen, 2. Auflage, Springer, Heidelberg, 2009.
- (31) Gekle M., Wischmeyer E., Gründer S., Petersen M., Schwab A., Markwardt F., Klöcker N., Baumann R., Marti H.; „Taschenlehrbuch Physiologie“, 1. Auflage. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2010.
- (32) Gilliland F. D., Li Y-F., Peters J. M.; „Effects of Maternal Smoking during Pregnancy and Environmental Tobacco Smoke on Asthma and Wheezing in Children.“, *Am J Crit Care Med*, 2001;163: 429-436.
- (33) Groff J. Y., Dolan Mullen P., Mongoven M., Bureau K.; „Prenatal Weight Gain Patterns and Infant Birthweight Associated with Maternal Smoking.“, *Birth*, 1997 Dec.; 24 (4): 234-239.

- (34) Hölling H., Schlack R.; „Essstörungen im Kindes- und Jugendalter“; aus: Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz, 2007; 50: 794-799; <http://edoc.rki.de/documents/oa/articles/reUtk2m6lw8Zw/PDF/29RwmUBXgACe2.pdf> (Zugriff am 11.06.2014).
- (35) Hausteil K.-O., Groneberg, D.; „Tabakabhängigkeit“, 2. Auflage, Springer, Heidelberg, 2008.
- (36) Hedrich H. J., Bullock G.; „The Laboratory Mouse“, Elsevier Academic Press, London, 2004.
- (37) Hellerstedt W. L., Himes J. H., Story M., Alton I. R., Edwards L. E.; „The Effects of Cigarette Smoking and Gestational Weight Change on Birth Outcomes in Obese and Normal-Weight Women.“ *American Journal of Public Health*, 1997 April; 87 (4): 591-596.
- (38) Hettiaratchi E. S. G., Pickford M.; „The effect of oestrogen and progesterone on the pressor action of angiotensin in the rat.“, *J Physiol*, 1968; 196: 447-451.
- (39) Huang H., Xu Y., van den Pol A. N.; „Nicotine excites hypothalamic arcuate anorexigenic proopiomelanocortin neurons and orexigenic neuropeptide Y neurons: similarities and differences.“, *J Neurophysiol*, 2011; 106: 1191-1202.
- (40) Hyland A., Piazza K. M., Hovey K. M., Ockene J. K., Andrews C. A., Rivard C., Wactawski-Wende J.; „Associations of lifetime active and passive smoking with spontaneous abortion, stillbirth and tubal ectopic pregnancy: a cross-sectional analysis of historical data from the Women's Health Initiative.“, *Tob Control*, Published Online First: February 26., 2014; doi:10.1136/tobaccocontrol-2013-051458.
- (41) Institute of Medicine; „Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines.“; Herausgeber: Institute of Medicine, 2009 May; <http://iom.edu/~media/Files/Report%20Files/2009/Weight-Gain-During-Pregnancy-Reexamining-the-Guidelines/Report%20Brief%20-%20Weight%20Gain%20During%20Pregnancy.pdf> (Zugriff am 18.05.2014).
- (42) Jauniaux E., Burton G. J.; „Morphologic and biological effects of maternal exposure to tobacco smoke on feto-placental unit.“ *Early Human Development*, 2007; 83: 699-706.
- (43) Jo Y.-H., Talmage D. A., Role L. W.; „Nicotinic Receptor-Mediated Effects on Appetite and Food Intake.“, *J Neurobiol*, 2002 Dec; 53 (4): 618-632.

- (44) Johansson K., Linné Y., Rössner S., Neovius M.; „Maternal predictors of birthweight: The importance of weight gain during pregnancy.“ *Obesity Research & Clinical Practice*, 2007; 1: 243-252.
- (45) Klinke R., Pape H.-C., Kurtz A., Silbernagl S.; „Physiologie“, 6. Auflage, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2010.
- (46) Lüllmann H., Mohr K., Hein L.; „Pharmakologie und Toxikologie“, 17. Auflage. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2010.
- (47) Lampert T., „Rauchen – Aktuelle Entwicklungen bei Erwachsenen“; Herausgeber: Robert Koch-Institut Berlin; aus: GBE kompakt 2 (4), [www.rki.de/gbe-kompakt](http://www.rki.de/gbe-kompakt) (Stand:24.05.2011);  
[http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsK/2011\\_4\\_Rauchen.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsK/2011_4_Rauchen.pdf?__blob=publicationFile) (Zugriff am 23.05.2014).
- (48) Larcombe A. N., Foong R. E., Berry L. J., Zosky G. R., Sly P. D.; „In utero cigarette smoke exposure impairs somatic and lung growth in BALB/c mice.“ *Eur Respir J*, 2011; 38: 932-938.
- (49) Li Y.-F., Langholz B., Salam M. T., Gilliland F. D.; „Maternal and Grandmaternal Smoking Patterns Are Associated With Early Childhood Asthma.“ *Chest*, 2005; 127: 1232-1241.
- (50) Magnus M. C., Håberg S. E., Karlstad Ø., Nafstad P., London S. J., Nystad W.; „Grandmother's smoking when pregnant with mother and asthma in the grandchild: the Norwegian Mother and Child Cohort Study.“ *Thorax*, 2015; 70: 237-243.
- (51) Martínez de Morentin P. B., Whittle A. J., Ferno J., Nogueiras R., Diéguez C., Vidal-Puig A., López M.; „Nicotine Induces Negative Energy Balance Through Hypothalamic AMP-Activated Protein Kinase.“, *Diabetes*, 2012 April; 61: 807-817.
- (52) Miller L. L., Henderson J., Northstone K., Pembrey M., Golding J.; „Do Grandmaternal Smoking Patterns Influence the Etiology of Childhood Asthma?“ *Chest*, 2014; 145 (6): 1213-1218.
- (53) Mineur Y. S., Abizaid A., Rao Y., Salas R., DiLeone R. J., Gündisch D., Diano S., De Biasi M., Horvath T. L., Gao X.-B., Picciotto M. R.; „Nicotine Decreases Food Intake Through Activation of POMC Neurons.“, *Science*, 2011 June; 332 (6035): 1330-1332.

- (54) Mongoven M., Dolan-Mullen P., Groff J. Y., Nicol L., Burau K.; „Weight gain associated with prenatal smoking cessation in white, non-Hispanic women.“, *Am J Obstet Gynecol*, 1996 Jan; 174 (1 Pt 1): 72-77.
- (55) Murin S., Rafii R., Bilello K.; „Smoking and Smoking Cessation in Pregnancy.“, *Clin Chest Med.*, 2011 Mar; 32 (1): 75-91, viii. doi: 10.1016/j.ccm.2010.11.004.
- (56) Muscati S. K., Koski K. G., Gray-Donald K.; „Increased Energy Intake in Pregnant Smokers Does Not Prevent Human Fetal Growth Retardation.“, *J Nutr.*, 1996 Dec; 126 (12): 2984-2989.
- (57) Nepomnyaschy L., Reichman N. E., „Low birthweight and asthma among young urban children.“, *Am J Public Health*, 2006; 96: 1604-1610.
- (58) Nohr E. A., Vaeth M., Baker J. L., Sorensen T. I. A., Olson J., Rasmussen K. M.; „Combined associations of pregnancy body mass index and gestational weight gain with the outcome of pregnancy.“ *Am J Clin Nutr*, 2008 Jun; 87 (6): 1750-1759.
- (59) Ochsenbein-Kölble N., Malgorzata R., Gasser T., Zimmermann R.; „Cross-sectional study of weight gain and increase in BMI throughout pregnancy.“, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2007; 130: 180-186.
- (60) Olson C. M., Strawderman M. S.; „Modifiable behavioral factors in a biopsychosocial model predict inadequate and excessive gestational weight gain.“, *J Am Diet Assoc.*, 2003 Jan; 103 (1): 48-54.
- (61) Otha H., Sakaide Y., Wakayama T.; „Age- and substrain-dependent sperm abnormalities in Balb/c mice and functional assessment of abnormal sperm by ICSI.“, *Human Reproduction*, 2009; 24 (4): 775-781.
- (62) Percy D. H., Barthold S. W.; „Pathology of Laboratory Rodents and Rabbits“, 3. Auflage, Blackwell Publishing, 2007.
- (63) Picone T. A., Allen L. H., Schramm M. M., Olsen P. N.; „Pregnancy outcome in North American women. I. Effects of diet, cigarette smoking and psychological stress on maternal weight gain.“, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1982 Dec; 36: 1205-1213.
- (64) Raithel J.; „Quantitative Forschung - Ein Praxiskurs“, 1. Auflage, VS Verlag für Sozialwissenschaften, Wiesbaden, 2006.
- (65) Rehan V. K., Liu J., Sakurai R., Torday J. S.; „Perinatal nicotine-induced transgenerational asthma.“ *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2013; 305: L501-L507; doi: 10.1152/ajplung.00078.2013.

- (66) Rehan V. K., Liu J., Naeem E., Tian J., Sakurai R., Kwong K., Akbari O., Torday J. S.; „Perinatal nicotine exposure induces asthma in second generation offspring“, *BMC Medicine*, 2012; 10:129; doi: 10.1186/1741-7015-10-129.
- (67) Roenneberg T., Aschoff J.; „Annual Rhythm of Human Reproduction: II. Environmental Correlations.“, *Journal of Biological Rhythms*, 1990; 5 (3): 217-239.
- (68) Rudolf M., Kuhlisch W.; „Biostatistik - Eine Einführung für Biowissenschaftler“, 1. Auflage, Pearson Studium, München, 2008.
- (69) Rumsey D.; „Statistik II für Dummies“, 1. Auflage, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co KGaA, Weinheim, 2013.
- (70) Ryan K. D., Schwartz N. B.; „Grouped Female Mice: Demonstration of Pseudopregnancy.“, *Biology of Reproduction*, 1977; 17: 578-583.
- (71) Schneider H., Husslein P., Schneider K.-T. M., „Die Geburtshilfe“, 3. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2006.
- (72) Secker-Walker R. H., Vacek P. M.; „Relationship between cigarette smoking during pregnancy, gestational age, maternal weight gain, and infant birthweight.“, *Addictive Behaviors*, 2003; 28: 55-66.
- (73) Shiverick K. T. , Salafia C.; „Cigarette Smoking and Pregnancy I: Ovarian, Uterine and Placental Effects.“, *Placenta*, 1999; 20: 265-272.
- (74) Siegenthaler W., Blum H. E.; „Klinische Pathophysiologie“, 9. Auflage, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2006.
- (75) Silbernagl S., Despopoulos A.; „Taschenlehrbuch Physiologie“, 7. Auflage, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2007.
- (76) Tanaka T., Ashihara K., Nakamura M., Kanda T., Fujita D., Yamashita Y., Terai Y., Kamegai H., Ohmichi M.; „Associations between the pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain with pregnancy outcomes in Japanese women.“, *J Obstet Gynaecol Res*, 2014 May; 40 (5): 1296-1303.
- (77) The Jackson Laboratory; [www.jax.org;](http://jaxmice.jax.org/support/weight/000651.html)  
<http://jaxmice.jax.org/support/weight/000651.html> (Zugriff am 5.07.2014).
- (78) Tong V. T., Jones J. R., Dietz P. M., D'Angelo D., Bombard J. M.; „Trends in Smoking Before, During, and After Pregnancy --- Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), United States, 31 Sites, 2000-2005“; *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*;

[http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss5804a1.htm?s\\_cid=ss5804a1\\_e](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss5804a1.htm?s_cid=ss5804a1_e)  
(Zugriff am 02.09.2015).

- (79) Voigt M., Schild R. L., Mewitz M., Schneider K. T. M., Schnabel D., Hesse V., Straube S.; „Maternal Weight Gain during Pregnancy and Somatic Classification of Neonates According to Birth Weight and Duration of Pregnancy Taking Account of Maternal Body Weight and Height.“, *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2013 April; 73 (4): 318-323.
- (80) Voigt M., Jorch G., Briese V., Kwooll G., Borchardt U., Straube S.; „The Combined Effect of Maternal Body Mass Index and Smoking Status on Perinatal Outcomes – An Analysis of the German Perinatal Survey.“, *Z Geburtsh Neonatol*, 2011; 215: 23-28.
- (81) von Engelhardt W.; „Physiologie der Haustiere“, 3. Auflage, Enke Verlag in MVS Medizinverlag Stuttgart GmbH & CoKG, Stuttgart, 2010.
- (82) Wahabi H. A., Mandil A. A., Alzeidan R. A., Bahnassy A. A., Fayed A. A.; „The independent effects of second hand smoke exposure and maternal body mass index on the anthropometric measurements of the newborn.“, *BMC Public Health*, 2013; 13:1058; doi: 10.1186/1471-2458-13-1058.
- (83) Walton J. C., Weil Z. M., Nelson R. J.; „Influence of photoperiod on hormones, behavior, and immune function.“, *Frontiers in Neuroendocrinology*, 2011; 32: 303-319.
- (84) Washington I. M.; „Development of a urine-based pregnancy test in the mouse“; aus: [www.aclam.org](http://www.aclam.org), American College of Laboratory Animal Medicine; [http://www.aclam.org/Content/files/files/Forum2013/ACLAM\\_Forum\\_2013\\_Washington.pdf](http://www.aclam.org/Content/files/files/Forum2013/ACLAM_Forum_2013_Washington.pdf) (Zugriff am 07.06.2014).
- (85) Weiß C.; „Basiswissen medizinische Statistik“, 5. Auflage, Springer Medizin Verlag Heidelberg, Heidelberg, 2010.
- (86) Weiss J., Becker K., Bernsmann E., Dietrich H., Nebendahl, K.; „Tierpflege in Forschung und Klinik“, 3. Auflage, Enke Verlag, Stuttgart, 2009.
- (87) Xu H., Wen L. M., Rissel C., Baur L. A.; „Smoking Status and Factors Associated with Smoking of First-Time Mothers During Pregnancy and Postpartum: Findings from the Healthy Beginnings Trial.“, *Matern Child Health J*, 2013; 17: 1151-1157.
- (88) Ye X., Skjaerven R., Basso O., Baird D. D., Eggesbo M., Cupul Uicab A. L., Haug K., Longnecker M. P.; „In utero exposure to tobacco smoke and subsequent reduced fertility in females.“ *Human Reproduction*, 2010; 25 (11): 2901-2906.

## 13 Danksagung

Ich bedanke mich bei allen, die diese Arbeit ermöglicht haben.

Mein ganz herzlicher Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Susanne Krauss-Etschmann für die Möglichkeit diese Arbeit durchzuführen, die Überlassung der spannenden Fragestellung und für die immerwährende Unterstützung bei der Durchführung und Fertigstellung.

Meinem Betreuer Dr. rer. nat. Stefan Dehmel danke ich für seine Geduld, Unterstützung und Hilfe bei Planung und Durchführung der Arbeit.

Weiterhin danke ich Raphaël Prungnaud für seine Hilfe bei der Erstellung der Datenbank und der Datenverarbeitung.

Außerdem danke ich allen Mitarbeitern des Comprehensive Pneumology Center (CPC), die dazu beigetragen haben, dass ich dieses Thema mit Freude bearbeiten konnte.

## 14 Anhang

### 14.1 Allgemeine deskriptive Statistik

Anhang Tabelle A: Lage- und Streuungsparameter der Gewichte in [g]

Lage- und Streuungsparameter der Gewichte aller Mäuse						
	<u>Gültige N</u> (*)	<u>Minimum</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>Median</u>	<u>Maximum</u>	<u>Standard- abweichung</u>
<b>E-0.5</b>	471	15,90	18,93	18,90	21,90	1,00
<b>E0.5</b>	544	15,80	19,07	19,00	22,20	,97
<b>E1.5</b>	471	15,60	18,99	19,00	22,90	1,00
<b>E2.5</b>	580	15,90	19,08	19,10	21,90	,97
<b>E3.5</b>	556	16,10	19,09	19,10	22,00	,98
<b>E4.5</b>	556	16,20	19,03	19,00	21,90	1,02
<b>E5.5</b>	579	14,80	19,09	19,10	22,70	1,06
<b>E6.5</b>	580	14,30	19,09	19,10	23,60	1,09
<b>E7.5</b>	580	14,50	19,16	19,10	23,40	1,12
<b>E8.5</b>	580	14,00	19,21	19,15	23,50	1,19
<b>E9.5</b>	580	14,10	19,22	19,10	23,90	1,24
<b>E10.5</b>	579	15,70	19,29	19,10	24,90	1,35
<b>E11.5</b>	580	15,90	19,38	19,20	25,90	1,50
<b>E12.5</b>	502	16,60	19,58	19,20	27,60	1,72
<b>E13.5</b>	346	16,50	20,22	19,60	29,10	2,31
<b>E14.5</b>	294	17,00	20,68	19,70	31,40	2,93
<b>E15.5</b>	267	17,30	21,25	20,00	33,60	3,61
<b>E16.5</b>	234	16,70	22,01	20,10	36,70	4,53
<b>E17.5</b>	181	17,40	23,28	20,20	37,30	5,62
<b>E18.5</b>	92	18,00	27,05	28,70	38,20	6,52

(\* Lücken in den Fallzahlen, ergaben sich durch nicht erhobene Gewichtsdaten)

Anhang Tabelle B: Lage- und Streuungsparameter der Gewichte in [g] getrennt nach Trächtigkeitsstatus

Lage- und Streuungsparameter der Gewichte der Mäuse getrennt nach Schwangerschaftsstatus								
			<u>Gültige N</u> (*)	<u>Minimum</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>Median</u>	<u>Maximum</u>	<u>Standard- abweichung</u>
<b>E-0.5</b>	<u>Trächtigkeits- status</u>	nicht-trächtig	416	15,90	18,88	18,90	21,90	,99
		trächtig	55	17,10	19,32	19,50	21,00	,93
<b>E0.5</b>	<u>Trächtigkeits- status</u>	nicht-trächtig	481	15,80	19,03	19,00	22,20	,97

Lage- und Streuungsparameter der Gewichte der Mäuse getrennt nach Schwangerschaftsstatus								
			<u>Gültige N</u> <small>(*)</small>	<u>Minimum</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>Median</u>	<u>Maximum</u>	<u>Standard- abweichung</u>
		trächtig	63	17,10	19,38	19,50	21,00	,89
<b>E1.5</b>	<u>Trächtigkeit</u> - <u>status</u>	nicht- trächtig	419	15,60	18,97	19,00	22,90	1,02
		trächtig	52	17,30	19,18	19,30	20,70	,83
<b>E2.5</b>	<u>Trächtigkeit</u> - <u>status</u>	nicht- trächtig	513	15,90	19,05	19,10	21,90	,97
		trächtig	67	17,30	19,35	19,50	21,10	,91
<b>E3.5</b>	<u>Trächtigkeit</u> - <u>status</u>	nicht- trächtig	490	16,10	19,02	19,00	22,00	,97
		trächtig	66	17,30	19,59	19,60	21,70	,88
<b>E4.5</b>	<u>Trächtigkeit</u> - <u>status</u>	nicht- trächtig	493	16,20	18,95	19,00	21,90	1,01
		trächtig	63	17,40	19,67	19,70	21,70	,90
<b>E5.5</b>	<u>Trächtigkeit</u> - <u>status</u>	nicht- trächtig	512	14,80	19,00	19,00	22,70	1,04
		trächtig	67	17,50	19,76	19,70	21,80	,98
<b>E6.5</b>	<u>Trächtigkeit</u> - <u>status</u>	nicht- trächtig	513	14,30	18,98	19,00	23,60	1,05
		trächtig	67	17,90	19,95	19,90	22,40	1,01
<b>E7.5</b>	<u>Trächtigkeit</u> - <u>status</u>	nicht- trächtig	513	14,50	19,00	19,00	23,40	1,03
		trächtig	67	17,90	20,35	20,30	22,90	1,08
<b>E8.5</b>	<u>Trächtigkeit</u> - <u>status</u>	nicht- trächtig	513	14,00	19,00	19,00	22,80	1,04
		trächtig	67	18,60	20,80	20,70	23,50	1,10
<b>E9.5</b>	<u>Trächtigkeit</u> - <u>status</u>	nicht- trächtig	513	14,10	18,96	19,00	22,50	1,01
		trächtig	67	18,90	21,15	21,10	23,90	1,14
<b>E10.5</b>	<u>Trächtigkeit</u> - <u>status</u>	nicht- trächtig	512	15,70	18,98	19,00	22,70	1,05
		trächtig	67	19,60	21,59	21,60	24,90	1,19
<b>E11.5</b>	<u>Trächtigkeit</u> - <u>status</u>	nicht- trächtig	513	15,90	19,00	19,00	22,20	1,00
		trächtig	67	19,80	22,33	22,40	25,90	1,39
<b>E12.5</b>	<u>Trächtigkeit</u> - <u>status</u>	nicht- trächtig	440	16,60	19,06	19,00	21,80	,95
		trächtig	62	20,50	23,25	23,30	27,60	1,49
<b>E13.5</b>	<u>Trächtigkeit</u> - <u>status</u>	nicht- trächtig	285	16,50	19,29	19,30	21,80	,94
		trächtig	61	21,50	24,59	24,80	29,10	1,73
<b>E14.5</b>	<u>Trächtigkeit</u> - <u>status</u>	nicht- trächtig	233	17,00	19,33	19,30	22,30	,97
		trächtig	61	21,80	25,85	25,90	31,40	1,98
<b>E15.5</b>	<u>Trächtigkeit</u> - <u>status</u>	nicht- trächtig	207	17,30	19,47	19,60	22,00	1,03
		trächtig	60	22,70	27,38	27,35	33,60	2,37

Lage- und Streuungsparameter der Gewichte der Mäuse getrennt nach Schwangerschaftsstatus								
			<u>Gültige N</u> (*)	<u>Minimum</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>Median</u>	<u>Maximum</u>	<u>Standard- abweichung</u>
<b>E16.5</b>	<u>Trächtigkeit-</u> <u>status</u>	nicht- trächtig	173	16,70	19,50	19,50	21,90	1,03
		trächtig	61	24,00	29,12	29,10	36,70	2,62
<b>E17.5</b>	<u>Trächtigkeit-</u> <u>status</u>	nicht- trächtig	121	17,40	19,55	19,60	22,10	1,05
		trächtig	60	24,30	30,80	30,85	37,30	2,83
<b>E18.5</b>	<u>Trächtigkeit-</u> <u>status</u>	nicht- trächtig	36	18,00	19,53	19,35	21,60	,86
		trächtig	56	25,40	31,89	32,05	38,20	3,01

(\* Lücken in den Fallzahlen, ergaben sich durch nicht erhobene Gewichtsdaten)

Anhang Tabelle C: Lage- und Streuungsparameter der Gewichte in [g] getrennt nach Trächtigkeitstatus und Expositionsgruppe

Lage- und Streuungsparameter der Gewichte der Mäuse getrennt nach Trächtigkeitstatus und Expositionsgruppe										
					<u>Gültige N</u> (*)	<u>Minimum</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>Median</u>	<u>Maximum</u>	<u>Standard- abweichung</u>
<b>E-0.5</b>	<u>Trächtigkeit-</u> <u>status</u>	nicht- trächtig	Expositions- gruppe	<b>AIR</b>	203	15,90	18,81	18,70	21,80	1,02
				<b>CS</b>	213	16,70	18,94	18,90	21,90	,97
		trächtig	Expositions- gruppe	<b>AIR</b>	32	17,10	19,34	19,55	21,00	,99
				<b>CS</b>	23	17,30	19,29	19,20	20,60	,86
<b>E0.5</b>	<u>Trächtigkeit-</u> <u>status</u>	nicht- trächtig	Expositions- gruppe	<b>AIR</b>	237	16,30	18,96	19,00	21,40	,98
				<b>CS</b>	244	15,80	19,09	19,00	22,20	,97
		trächtig	Expositions- gruppe	<b>AIR</b>	34	17,40	19,38	19,50	21,00	,97
				<b>CS</b>	29	17,10	19,39	19,50	20,70	,79
<b>E1.5</b>	<u>Trächtigkeit-</u> <u>status</u>	nicht- trächtig	Expositions- gruppe	<b>AIR</b>	204	16,40	18,89	18,90	22,90	1,03
				<b>CS</b>	215	15,60	19,03	19,00	22,00	1,01
		trächtig	Expositions- gruppe	<b>AIR</b>	30	17,30	19,13	19,05	20,70	,86
				<b>CS</b>	22	17,30	19,25	19,40	20,50	,81
<b>E2.5</b>	<u>Trächtigkeit-</u> <u>status</u>	nicht- trächtig	Expositions- gruppe	<b>AIR</b>	252	16,50	19,01	19,00	21,60	,93
				<b>CS</b>	261	15,90	19,09	19,10	21,90	1,01
		trächtig	Expositions- gruppe	<b>AIR</b>	37	17,30	19,27	19,40	21,10	,92
				<b>CS</b>	30	17,70	19,45	19,60	21,10	,90
<b>E3.5</b>	<u>Trächtigkeit-</u> <u>status</u>	nicht- trächtig	Expositions- gruppe	<b>AIR</b>	240	16,50	19,13	19,10	22,00	,93
				<b>CS</b>	250	16,10	18,93	18,90	21,50	1,00
		trächtig	Expositions- gruppe	<b>AIR</b>	37	17,30	19,64	19,80	21,70	,91
				<b>CS</b>	29	17,90	19,53	19,50	21,30	,84
<b>E4.5</b>	<u>Trächtigkeit-</u>	nicht-	Expositions-	<b>AIR</b>	242	16,60	19,20	19,20	21,90	,98

## Lage- und Streuungsparameter der Gewichte der Mäuse getrennt nach Trächtigkeitsstatus und Expositionsgruppe

					<u>Gültige N</u> (*)	<u>Minimum</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>Median</u>	<u>Maximum</u>	<u>Standard- abweichung</u>
	<u>status</u>	trächtig	gruppe	CS	251	16,20	18,71	18,70	21,80	,99
		trächtig	Expositions- gruppe	AIR	35	17,40	19,87	19,90	21,70	,92
					CS	28	17,80	19,43	19,45	21,10
<b>E5.5</b>	<u>Trächtigkeits- status</u>	nicht- trächtig	Expositions- gruppe	AIR	252	16,20	19,32	19,30	22,70	,96
				CS	260	14,80	18,70	18,70	21,50	1,03
		trächtig	Expositions- gruppe	AIR	37	17,90	20,12	20,10	21,80	,98
				CS	30	17,50	19,31	19,30	20,90	,80
<b>E6.5</b>	<u>Trächtigkeits- status</u>	nicht- trächtig	Expositions- gruppe	AIR	252	16,70	19,35	19,40	23,60	,97
				CS	261	14,30	18,62	18,50	21,00	1,01
		trächtig	Expositions- gruppe	AIR	37	18,30	20,35	20,30	22,40	,94
				CS	30	17,90	19,45	19,30	21,00	,85
<b>E7.5</b>	<u>Trächtigkeits- status</u>	nicht- trächtig	Expositions- gruppe	AIR	252	17,20	19,37	19,40	23,40	,93
				CS	261	14,50	18,64	18,60	21,40	,99
		trächtig	Expositions- gruppe	AIR	37	18,80	20,87	20,70	22,90	,90
				CS	30	17,90	19,70	19,55	21,60	,93
<b>E8.5</b>	<u>Trächtigkeits- status</u>	nicht- trächtig	Expositions- gruppe	AIR	252	17,30	19,40	19,40	22,80	,94
				CS	261	14,00	18,61	18,60	21,00	,98
		trächtig	Expositions- gruppe	AIR	37	18,90	21,30	21,00	23,50	1,00
				CS	30	18,60	20,20	20,00	22,50	,91
<b>E9.5</b>	<u>Trächtigkeits- status</u>	nicht- trächtig	Expositions- gruppe	AIR	252	17,40	19,39	19,40	22,50	,89
				CS	261	14,10	18,56	18,50	21,00	,96
		trächtig	Expositions- gruppe	AIR	37	19,60	21,66	21,70	23,90	,99
				CS	30	18,90	20,52	20,30	23,00	1,01
<b>E10.5</b>	<u>Trächtigkeits- status</u>	nicht- trächtig	Expositions- gruppe	AIR	252	17,10	19,49	19,40	22,70	,93
				CS	260	15,70	18,50	18,50	21,40	,92
		trächtig	Expositions- gruppe	AIR	37	20,20	22,15	22,30	24,90	1,03
				CS	30	19,60	20,90	20,60	23,30	1,01
<b>E11.5</b>	<u>Trächtigkeits- status</u>	nicht- trächtig	Expositions- gruppe	AIR	252	16,90	19,48	19,50	22,20	,89
				CS	261	15,90	18,53	18,50	21,10	,89
		trächtig	Expositions- gruppe	AIR	37	21,10	23,07	23,30	25,90	1,13
				CS	30	19,80	21,42	21,05	23,90	1,13
<b>E12.5</b>	<u>Trächtigkeits- status</u>	nicht- trächtig	Expositions- gruppe	AIR	225	17,60	19,52	19,60	21,80	,82
				CS	215	16,60	18,58	18,60	21,10	,84
		trächtig	Expositions- gruppe	AIR	32	22,20	24,08	24,15	27,60	1,22
				CS	30	20,50	22,37	22,20	24,70	1,23
<b>E13.5</b>	<u>Trächtigkeits- status</u>	nicht- trächtig	Expositions- gruppe	AIR	153	17,60	19,72	19,80	21,80	,81
				CS	132	16,50	18,78	18,90	21,00	,82
		trächtig	Expositions-	AIR	31	23,10	25,53	25,50	29,10	1,47

Lage- und Streuungsparameter der Gewichte der Mäuse getrennt nach Trächtigkeitsstatus und Expositionsgruppe										
					<u>Gültige N</u> (*)	<u>Minimum</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>Median</u>	<u>Maximum</u>	<u>Standard- abweichung</u>
			gruppe	CS	30	21,50	23,62	23,65	26,90	1,43
<b>E14.5</b>	<u>Trächtigkeits- status</u>	nicht- trächtig	Expositions- gruppe	AIR	127	18,00	19,86	19,90	22,30	,80
				CS	106	17,00	18,68	18,65	20,50	,74
		trächtig	Expositions- gruppe	AIR	31	22,80	26,96	27,30	31,40	1,63
				CS	30	21,80	24,70	24,60	28,30	1,64
<b>E15.5</b>	<u>Trächtigkeits- status</u>	nicht- trächtig	Expositions- gruppe	AIR	109	18,30	20,05	20,10	22,00	,82
				CS	98	17,30	18,84	18,80	20,80	,85
		trächtig	Expositions- gruppe	AIR	30	23,60	28,66	28,65	33,60	2,05
				CS	30	22,70	26,10	25,90	29,80	1,96
<b>E16.5</b>	<u>Trächtigkeits- status</u>	nicht- trächtig	Expositions- gruppe	AIR	94	18,00	20,07	20,10	21,90	,81
				CS	79	16,70	18,81	18,70	20,60	,82
		trächtig	Expositions- gruppe	AIR	31	24,80	30,48	30,80	36,70	2,30
				CS	30	24,00	27,72	27,60	31,90	2,18
<b>E17.5</b>	<u>Trächtigkeits- status</u>	nicht- trächtig	Expositions- gruppe	AIR	63	17,90	20,17	20,10	22,10	,90
				CS	58	17,40	18,87	18,90	20,40	,74
		trächtig	Expositions- gruppe	AIR	31	25,10	32,17	32,30	37,30	2,43
				CS	29	24,30	29,33	29,70	34,60	2,50
<b>E18.5</b>	<u>Trächtigkeits- status</u>	nicht- trächtig	Expositions- gruppe	AIR	20	18,90	20,04	19,95	21,60	,75
				CS	16	18,00	18,91	19,00	20,00	,50
		trächtig	Expositions- gruppe	AIR	30	28,00	33,24	33,35	38,20	2,52
				CS	26	25,40	30,33	30,60	36,80	2,81

(\* Lücken in den Fallzahlen, ergaben sich durch nicht erhobene Gewichtsdaten)

## 14.2 Effekt der Rauchexposition auf die Gewichtsentwicklung

### 14.2.1 Einfluss der Rauchexposition auf die Gewichtsentwicklung nicht-trächtiger Tiere

Anhang Tabelle D: : Lage- und Streuungsparameter der mittleren Gewichtsveränderung  $\Delta E(y)$  [g] von Zeitpunkt E0 zu Zeitpunkt E(x) nicht-trächtiger Tiere in Abhängigkeit von der Expositionsform

Hat die Rauchexposition einen Einfluss auf die Gewichtsentwicklung?									
			<u>Gültige N</u> (*)	<u>Minimum</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>Median</u>	<u>Maximum</u>	<u>Standard- abweichung</u>	<u>Standardfehler des Mittelwertes</u>
<b><math>\Delta E1.5</math></b>	Expositions- gruppe	AIR	204	-1,6000	,0480	,0500	1,3500	,4629	,0324
		CS	215	-2,0500	,0395	,0500	2,4500	,5020	,0342

Hat die Rauchexposition einen Einfluss auf die Gewichtsentwicklung?									
		Gültige N <sup>(*)</sup>	Minimum	Mittelwert	Median	Maximum	Standard- abweichung	Standardfehler des Mittelwertes	
<b>ΔE2.5</b>	Expositions- gruppe	<b>AIR</b>	248	-1,3500	,0230	,0000	2,2000	,5015	,0318
		<b>CS</b>	256	-2,1000	-,0033	,0000	1,4000	,5032	,0314
<b>ΔE3.5</b>	Expositions- gruppe	<b>AIR</b>	236	-1,9000	,1458	,1000	2,1000	,5686	,0370
		<b>CS</b>	245	-1,9000	-,1476	-,1500	1,6000	,5659	,0362
<b>ΔE4.5</b>	Expositions- gruppe	<b>AIR</b>	238	-1,5000	,2408	,2500	2,8500	,5881	,0381
		<b>CS</b>	246	-1,8000	-,3705	-,3500	1,0000	,4981	,0318
<b>ΔE5.5</b>	Expositions- gruppe	<b>AIR</b>	248	-1,4500	,3387	,3000	2,1000	,5504	,0349
		<b>CS</b>	255	-2,6000	-,4031	-,4000	1,5000	,5868	,0367
<b>ΔE6.5</b>	Expositions- gruppe	<b>AIR</b>	248	-1,2500	,3750	,4000	2,1000	,5605	,0356
		<b>CS</b>	256	-3,2000	-,4666	-,4500	1,5500	,6189	,0387
<b>ΔE7.5</b>	Expositions- gruppe	<b>AIR</b>	248	-1,8500	,3980	,4000	2,0500	,6050	,0384
		<b>CS</b>	256	-3,7000	-,4455	-,4250	1,5500	,6362	,0398
<b>ΔE8.5</b>	Expositions- gruppe	<b>AIR</b>	248	-1,5500	,4258	,4500	2,0500	,6038	,0383
		<b>CS</b>	256	-3,3000	-,4721	-,4500	1,1000	,6294	,0393
<b>ΔE9.5</b>	Expositions- gruppe	<b>AIR</b>	248	-1,4500	,4117	,4000	2,6500	,6281	,0399
		<b>CS</b>	256	-3,1000	-,5346	-,5000	1,3500	,6236	,0390
<b>ΔE10.5</b>	Expositions- gruppe	<b>AIR</b>	248	-1,5000	,5125	,5000	2,4000	,6893	,0438
		<b>CS</b>	255	-2,2500	-,5914	-,6000	1,5000	,5757	,0361
<b>ΔE11.5</b>	Expositions- gruppe	<b>AIR</b>	248	-1,9000	,4996	,5500	2,7000	,6985	,0444
		<b>CS</b>	256	-2,8000	-,5619	-,6000	1,1000	,5968	,0373
<b>ΔE12.5</b>	Expositions- gruppe	<b>AIR</b>	221	-1,2500	,5713	,6000	2,1000	,6473	,0435
		<b>CS</b>	210	-2,7000	-,5398	-,6000	1,0000	,6412	,0443
<b>ΔE13.5</b>	Expositions- gruppe	<b>AIR</b>	151	-1,7500	,5421	,6000	2,3000	,6486	,0528
		<b>CS</b>	131	-2,5000	-,6195	-,6000	1,2000	,6709	,0586
<b>ΔE14.5</b>	Expositions- gruppe	<b>AIR</b>	125	-,8500	,7016	,7000	2,4500	,6153	,0550
		<b>CS</b>	105	-2,8000	-,5976	-,6000	1,1500	,6418	,0626
<b>ΔE15.5</b>	Expositions- gruppe	<b>AIR</b>	107	-,7000	,8748	,9000	2,7000	,6541	,0632
		<b>CS</b>	97	-2,6000	-,4825	-,4500	1,4500	,6737	,0684
<b>ΔE16.5</b>	Expositions- gruppe	<b>AIR</b>	92	-,8000	,8859	,8750	2,4000	,7205	,0751
		<b>CS</b>	78	-2,2000	-,5154	-,5500	1,6000	,7239	,0820
<b>ΔE17.5</b>	Expositions- gruppe	<b>AIR</b>	61	-,5500	1,1033	1,1000	2,9000	,7416	,0949
		<b>CS</b>	57	-2,4000	-,4149	-,5000	1,5000	,6813	,0902
<b>ΔE18.5</b>	Expositions- gruppe	<b>AIR</b>	18	-,9500	,7917	,6250	2,7000	,9225	,2174
		<b>CS</b>	15	-1,8000	-,7100	-,6500	,9500	,6671	,1723

(\* Lücken in den Fallzahlen, ergaben sich durch nicht erhobene Gewichtsdaten)

## 14.2.2 Einfluss der Rauchexposition auf die Gewichtsentwicklung während der Trächtigkeit

Anhang Tabelle E: Lage- und Streuungsparameter der mittleren Gewichtsveränderung  $\Delta E(y)$  [g] von Zeitpunkt E0 zu Zeitpunkt E(x) trächtiger Tiere getrennt nach Art der Expositionsform

Hat die Rauchexposition einen Einfluss auf die Gewichtsentwicklung?									
			<u>Gültige</u> <u>N (*)</u>	<u>Minimum</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>Median</u>	<u>Maximum</u>	<u>Standard-</u> <u>abweichung</u>	<u>Standard-</u> <u>fehler des</u> <u>Mittelwertes</u>
$\Delta E1.5$	Expositions- gruppe	AIR	30	-1,6000	-,2400	-,3000	,6000	,4336	,0792
		CS	22	-1,1000	-,1159	-,1750	,9000	,3787	,0807
$\Delta E2.5$	Expositions- gruppe	AIR	35	-,9500	-,0757	-,0500	,5000	,3557	,0601
		CS	29	-1,0000	,0224	-,1000	1,1000	,5429	,1008
$\Delta E3.5$	Expositions- gruppe	AIR	35	-,7000	,2757	,3000	1,3000	,4247	,0718
		CS	28	-,8000	,1054	,1000	1,0500	,5199	,0982
$\Delta E4.5$	Expositions- gruppe	AIR	33	-,6500	,4348	,4000	1,6500	,5518	,0961
		CS	27	-1,1000	-,0389	,0000	,8500	,4925	,0948
$\Delta E5.5$	Expositions- gruppe	AIR	35	-,4000	,7586	,7000	2,2500	,5208	,0880
		CS	29	-1,0500	-,1190	-,0500	,8000	,4858	,0902
$\Delta E6.5$	Expositions- gruppe	AIR	35	-,4000	1,0014	1,0000	2,2500	,5071	,0857
		CS	29	-1,1000	,0224	,2000	,7500	,5610	,1042
$\Delta E7.5$	Expositions- gruppe	AIR	35	,3000	1,5357	1,5000	3,2500	,5775	,0976
		CS	29	-1,2000	,2672	,4000	1,7000	,7002	,1300
$\Delta E8.5$	Expositions- gruppe	AIR	35	,7000	1,9386	1,9500	3,0500	,6105	,1032
		CS	29	-,4000	,7397	,7000	1,9000	,6539	,1214
$\Delta E9.5$	Expositions- gruppe	AIR	35	,9000	2,3129	2,3500	3,7500	,6432	,1087
		CS	29	-,1000	1,0534	1,1500	2,8000	,7708	,1431
$\Delta E10.5$	Expositions- gruppe	AIR	35	,9000	2,8043	2,8000	4,5500	,8531	,1442
		CS	29	,0500	1,4431	1,6000	2,6000	,8175	,1518
$\Delta E11.5$	Expositions- gruppe	AIR	35	1,5000	3,7014	3,6000	5,0500	,7746	,1309
		CS	29	,2000	1,9569	2,1000	3,5000	,9983	,1854
$\Delta E12.5$	Expositions- gruppe	AIR	30	2,9000	4,8667	4,6750	6,6000	,9038	,1650
		CS	29	1,1500	2,9121	3,0500	5,1000	1,1578	,2150
$\Delta E13.5$	Expositions- gruppe	AIR	29	3,6000	6,3310	6,3500	8,9000	1,1317	,2102
		CS	29	1,8000	4,1776	4,3000	7,1000	1,3845	,2571
$\Delta E14.5$	Expositions- gruppe	AIR	29	4,5500	7,7759	8,1000	10,4000	1,3788	,2560
		CS	29	2,6500	5,2259	5,2500	8,5000	1,5381	,2856
$\Delta E15.5$	Expositions- gruppe	AIR	28	5,3500	9,5768	9,8000	12,7000	1,7338	,3277
		CS	29	3,0000	6,5983	6,7000	10,0000	1,8046	,3351
$\Delta E16.5$	Expositions- gruppe	AIR	29	6,5500	11,2466	11,3500	15,7000	2,0000	,3714
		CS	29	4,4000	8,1948	8,8000	11,9000	1,9939	,3703
$\Delta E17.5$	Expositions- gruppe	AIR	29	6,8500	12,9707	13,2500	17,2000	2,1647	,4020
		CS	28	5,2500	9,7643	10,4250	14,8000	2,3772	,4492

Hat die Rauchexposition einen Einfluss auf die Gewichtsentwicklung?									
		Gültige N <sup>(*)</sup>	Minimum	Mittelwert	Median	Maximum	Standard- abweichung	Standard- fehler des Mittelwertes	
<b>ΔE18.5</b>	Expositions- gruppe	<b>AIR</b>	28	9,4500	13,9982	13,8500	18,5000	2,1396	,4043
		<b>CS</b>	25	6,0500	10,6700	11,7500	17,0000	2,7173	,5435

(\* Lücken in den Fallzahlen, ergaben sich durch nicht erhobene Gewichtsdaten)

### 14.3 Inwiefern spielen Verpaarungsgruppeneffekte eine Rolle – Trächtigkeitsraten und Ausgangsgewichtes?

Anhang Tabelle F: Lage- und Streuungsparameter der Gewichte zum Zeitpunkt E-0.5, E0 und E0.5 getrennt nach Verpaarungsgruppe (VG = Verpaarungsgruppe)

Unterscheiden sich die Verpaarungsrunden hinsichtlich des Ausgangsgewichts?									
		Gültige N <sup>(*)</sup>	Minimum	Mittelwert	Median	Maximum	Standard- abweichung	Standardfehler des Mittelwertes	
<b>E-0.5</b>	VG	<b>3</b>	24	18,90	19,70	19,55	21,10	,59	,12
		<b>4</b>	0	.	.	.	.	.	.
		<b>5</b>	48	17,60	19,56	19,60	21,80	,88	,13
		<b>7</b>	36	18,60	20,04	20,05	21,90	,81	,14
		<b>8</b>	48	17,50	18,99	19,10	20,20	,70	,10
		<b>9</b>	0	.	.	.	.	.	.
		<b>10</b>	48	17,00	18,62	18,50	20,30	,84	,12
		<b>11</b>	48	16,70	18,25	18,30	19,70	,54	,08
		<b>12</b>	48	16,30	17,67	17,60	19,00	,66	,10
		<b>13</b>	48	17,10	18,93	18,90	21,10	,93	,13
		<b>14</b>	28	15,90	18,27	18,15	19,60	,73	,14
		<b>15</b>	47	17,50	19,23	19,10	21,10	,82	,12
		<b>16</b>	48	18,20	19,38	19,45	21,00	,60	,09
<b>E0.5</b>	VG	<b>3</b>	24	18,40	19,91	19,85	21,00	,58	,12
		<b>4</b>	48	17,70	19,24	19,30	20,50	,71	,10
		<b>5</b>	48	17,60	19,53	19,55	22,20	,98	,14
		<b>7</b>	24	18,60	19,73	19,60	21,50	,76	,15
		<b>8</b>	48	17,60	19,16	19,10	20,40	,70	,10
		<b>9</b>	36	18,60	19,94	19,90	21,80	,75	,13
		<b>10</b>	48	16,90	18,71	18,80	20,60	,89	,13
		<b>11</b>	48	16,30	18,39	18,40	20,00	,69	,10
		<b>12</b>	48	16,30	17,80	17,70	19,10	,61	,09
		<b>13</b>	48	17,00	19,10	18,95	21,30	,97	,14
		<b>14</b>	28	15,80	18,44	18,50	19,70	,82	,16
		<b>15</b>	48	17,90	19,28	19,30	21,10	,73	,11
		<b>16</b>	48	18,00	19,37	19,55	20,60	,69	,10

Unterscheiden sich die Verpaarungsrunden hinsichtlich des Ausgangsgewichts?									
		<u>Gültige N<sup>(*)</sup></u>	<u>Minimum</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>Median</u>	<u>Maximum</u>	<u>Standardabweichung</u>	<u>Standardfehler des Mittelwertes</u>	
<b>E0</b>	<b>VG</b>	<b>3</b>	24	19,10	19,80	19,68	21,05	,52	,11
		<b>4</b>	48	17,70	19,24	19,30	20,50	,71	,10
		<b>5</b>	48	17,70	19,54	19,50	21,75	,89	,13
		<b>7</b>	48	18,60	19,86	19,75	21,70	,80	,12
		<b>8</b>	48	17,55	19,07	19,08	20,15	,67	,10
		<b>9</b>	36	18,60	19,94	19,90	21,80	,75	,13
		<b>10</b>	48	16,95	18,66	18,70	20,45	,84	,12
		<b>11</b>	48	16,85	18,32	18,25	19,85	,57	,08
		<b>12</b>	48	16,30	17,73	17,68	19,00	,61	,09
		<b>13</b>	48	17,10	19,02	18,88	21,20	,94	,14
		<b>14</b>	28	16,20	18,36	18,30	19,45	,69	,13
		<b>15</b>	48	17,80	19,26	19,23	21,10	,73	,11
		<b>16</b>	48	18,25	19,37	19,43	20,70	,59	,09

(\* Lücken in den Fallzahlen, ergaben sich durch nicht erhobene Gewichtsdaten)

#### 14.4 Prognose des Trächtigkeitsstatus

Anhang Tabelle G: Lage- und Streuungsparameter der Gewichtsveränderung in [g] von Tag E0 zu Tag E(x) getrennt nach Trächtigkeitsstatus

Lage- und Streuungsparameter der Gewichtsveränderung von Tag E0 zu Tag E(x) getrennt nach Trächtigkeitsstatus									
			<u>Gültige N<sup>(*)</sup></u>	<u>Minimum</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>Median</u>	<u>Maximum</u>	<u>Standardabweichung</u>	<u>Standardfehler des Mittelwertes</u>
<b>ΔE1.5</b>	<u>Trächtigkeitsstatus</u>	nicht-trächtig	419	-2,05	,04	,05	2,45	,48	,02
		trächtig	52	-1,60	-,19	-,23	,90	,41	,06
<b>ΔE2.5</b>	<u>Trächtigkeitsstatus</u>	nicht-trächtig	504	-2,10	,01	,00	2,20	,50	,02
		trächtig	64	-1,00	-,03	-,08	1,10	,45	,06
<b>ΔE3.5</b>	<u>Trächtigkeitsstatus</u>	nicht-trächtig	481	-1,90	,00	,00	2,10	,59	,03
		trächtig	63	-,80	,20	,20	1,30	,47	,06
<b>ΔE4.5</b>	<u>Trächtigkeitsstatus</u>	nicht-trächtig	484	-1,80	-,07	-,10	2,85	,62	,03
		trächtig	60	-1,10	,22	,15	1,65	,57	,07
<b>ΔE5.5</b>	<u>Trächtigkeitsstatus</u>	nicht-trächtig	503	-2,60	-,04	,00	2,10	,68	,03
		trächtig	64	-1,05	,36	,45	2,25	,67	,08
<b>ΔE6.5</b>	<u>Trächtigkeitsstatus</u>	nicht-trächtig	504	-3,20	-,05	-,03	2,10	,73	,03

Lage- und Streuungsparameter der Gewichtsveränderung von Tag E0 zu Tag E(x) getrennt nach Trächtigkeitsstatus									
			<u>Gültige N (*)</u>	<u>Minimum</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>Median</u>	<u>Maximum</u>	<u>Standard- abweichung</u>	<u>Standard- fehler des Mittelwertes</u>
		trächtig	64	-1,10	,56	,63	2,25	,72	,09
$\Delta E7.5$	<u>Trächtigt- keitsstatus</u>	nicht- trächtig	504	-3,70	-,03	,00	2,05	,75	,03
		trächtig	64	-1,20	,96	1,00	3,25	,90	,11
$\Delta E8.5$	<u>Trächtigt- keitsstatus</u>	nicht- trächtig	504	-3,30	-,03	-,05	2,05	,76	,03
		trächtig	64	-,40	1,40	1,43	3,05	,87	,11
$\Delta E9.5$	<u>Trächtigt- keitsstatus</u>	nicht- trächtig	504	-3,10	-,07	-,10	2,65	,78	,03
		trächtig	64	-,10	1,74	1,85	3,75	,94	,12
$\Delta E10.5$	<u>Trächtigt- keitsstatus</u>	nicht- trächtig	503	-2,25	-,05	-,10	2,40	,84	,04
		trächtig	64	,05	2,19	2,23	4,55	1,08	,13
$\Delta E11.5$	<u>Trächtigt- keitsstatus</u>	nicht- trächtig	504	-2,80	-,04	-,10	2,70	,84	,04
		trächtig	64	,20	2,91	3,18	5,05	1,24	,15
$\Delta E12.5$	<u>Trächtigt- keitsstatus</u>	nicht- trächtig	431	-2,70	,03	,05	2,10	,85	,04
		trächtig	59	1,15	3,91	4,10	6,60	1,42	,19
$\Delta E13.5$	<u>Trächtigt- keitsstatus</u>	nicht- trächtig	282	-2,50	,00	,00	2,30	,88	,05
		trächtig	58	1,80	5,25	5,50	8,90	1,66	,22
$\Delta E14.5$	<u>Trächtigt- keitsstatus</u>	nicht- trächtig	230	-2,80	,11	,15	2,45	,90	,06
		trächtig	58	2,65	6,50	6,50	10,40	1,94	,25
$\Delta E15.5$	<u>Trächtigt- keitsstatus</u>	nicht- trächtig	204	-2,60	,23	,20	2,70	,95	,07
		trächtig	57	3,00	8,06	8,20	12,70	2,31	,31
$\Delta E16.5$	<u>Trächtigt- keitsstatus</u>	nicht- trächtig	170	-2,20	,24	,30	2,40	1,00	,08
		trächtig	58	4,40	9,72	9,98	15,70	2,51	,33
$\Delta E17.5$	<u>Trächtigt- keitsstatus</u>	nicht- trächtig	118	-2,40	,37	,37	2,90	1,04	,10
		trächtig	57	5,25	11,40	11,50	17,20	2,77	,37
$\Delta E18.5$	<u>Trächtigt- keitsstatus</u>	nicht- trächtig	33	-1,80	,11	,00	2,70	1,11	,19
		trächtig	53	6,05	12,43	12,50	18,50	2,93	,40

(\* Lücken in den Fallzahlen, ergaben sich durch nicht erhobene Gewichtsdaten)

## Eidesstattliche Versicherung

Fauth, Maria Theresa

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Untersuchung des Effekts von Zigarettenrauch auf den Gewichtsverlauf in der frühen Schwangerschaft im Mausmodell“

selbstständig verfasst, mich außer der der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorliegende Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 11.07.2017

---

Ort, Datum

---

Fauth, Maria Theresa (Doktorandin)