

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



**Rauchen – die Auswirkung des Tabakkonsums auf die
Fertilität und eine Kinderwunschbehandlung // Effects
of tobacco smoking upon female fecundity and ART
outcome**

Gruber I, Willheim M

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2020; 17 (1), 7-12

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz



ENDO FERTI FORUM

ENDOKRINOLOGIE & FERTILITÄT
FÜR KLINIK & PRAXIS

20.-21. März 2026

Universitätsmedizin Mainz

Einladung zu unserer wissenschaftlichen Veranstaltung Endo-Ferti-Forum

Brücke(n) zwischen Unikliniken und Praxen an Rhein und Main(z)

– die aus dem bisherigen Format „Ferti Forum“ ab 2026 hervorgeht –



Freuen Sie sich auf spannende Vorträge und den lebendigen Austausch mit Kolleg:innen und Expert:innen aus Klinik und Praxis. Freitagabend laden wir Sie herzlich zu einem entspannten Empfang ein – eine perfekte Gelegenheit, Kontakte zu knüpfen und den Tag genussvoll ausklingen zu lassen.

Wissenschaftliche Leitung: Univ.-Professorin Annette Hasenburg, Dr. Susanne Theis, Universitätsmedizin Mainz, Sanitätsrat Dr. Werner Harlfinger, BVF Rheinland-Pfalz Dr. Rüdiger Gaase, BVF Hessen Dr. Klaus J. Doubek

Schirmherrschaften: Prof. Nicole Sänger, Uniklinik Bonn, Prof. Jan-Steffen Krüssel, Uniklinik Düsseldorf, Dr. Annette Bachmann, Uniklinik Frankfurt am Main, Prof. Christine Skala, Uniklinik Köln

Weitere Informationen
& Anmeldung unter



Rauchen – die Auswirkung des Tabakkonsums auf die Fertilität und eine Kinderwunschbehandlung

I. Gruber, M. Willheim

Rauchen stellt ein großes gesellschaftliches Gesundheitsproblem dar. Der Griff zur Zigarette kommt trotz aller Warnungen bei der Bevölkerung in Österreich immer öfter vor. Zigarettenrauch selbst ist eine komplexe Mischung chemischer Verbindungen, die entweder an Aerosolpartikel gebunden oder frei in der Gasphase sind. Aktuelle Daten berichten von bis zu 7357 chemischen Verbindungen im Zigarettenrauch. Die darin enthaltenen Toxine greifen in jedes Stadium der Reproduktion ein und beeinträchtigen dadurch die Gesundheit der nächsten Generationen. Zigarettenrauch bewirkt bei Frauen nachweislich eine vorzeitige Menopause, weiters eine verminderte Chance auf eine spontane Konzeption, auch der Erfolg im Rahmen einer assistierten Reproduktionsbehandlung ist deutlich vermindert. Männliche Raucher weisen eine Reduktion der Spermienqualität und Spermienbeweglichkeit auf. Die DNA-Fragmentierung der Spermien ist bei infertilen Rauchern durchwegs höher als beim Nichtraucher. Studien an Spermien weisen auch darauf hin, dass Rauchen auf die Keimbahnen einen generationenübergreifenden mutagenen Effekt haben dürfte. Deshalb soll rauchenden Paaren mit Kinderwunsch eine Rauchentwöhnung im Rahmen des Aufklärungsgesprächs dringend empfohlen werden.

Schlüsselwörter: Tabakkonsum, Fertilität, Kinderwunschbehandlung

Effects of tobacco smoking upon female fecundity and ART outcome. Cigarette smoke has serious effects on population health. Despite of all warnings the use of cigarette smoking is increasingly common in the Austrian population. Tobacco smoke itself is a complex mixture of chemical compounds that are either aerosol bound or free in the gas phase. Current data reported about 7,357 different chemical compounds. There is a strong evidence for the impact of smoking on female fertility, including follicle development, fertilization and embryo development. Smoking leads to an earlier menopause with its long term complications. Women's who smoke are less likely to succeed in achieving pregnancy after assisted reproductive treatment (ART). Smoking has also been linked to chromosomal and DNA damage to human gametes and a higher rate of miscarriages in both natural and ART cycles. Reductions on sperm density, motility and possible morphology have been demonstrated. The data suggest that smoking does adversely affect sperm function. Current studies revealed severe evidence that tobacco smoking is associated with increases in aneuploidies, in oxidative DNA damage and mutations in sperm. Clearly, smoking cessation remains the optimal proven strategy before starting a fertility treatment and to improve the outcome of the pregnancy. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2020; 17 (1): 7–12.**

Key words: tobacco smoking, fecundity, ART

■ Einleitung

Rauchen

In Österreich rauchen rund 1,8 Millionen Menschen. Jede vierte Person ab dem 15. Lebensjahr raucht täglich. Im Alter von 30–54 Jahren rauchen die Österreicher und Österreicherinnen am häufigsten (Männer liegen bei 33 %, Frauen bei 28 %), wobei die Zahl der rauchenden Frauen ab 25 Jahren im Vergleich zu 2006 im Steigen begriffen ist. Erfasst man auch die Gelegenheitsraucher, so beträgt der Anteil der rauchenden Männer 40 %, und der Frauen 33 %. Das Alter gilt als wesentliches Einstiegs-kriterium für den Griff zur Zigarette. Etwa ein Viertel der täglich Rauchenden beginnt seine Raucherkarriere mit 15 Jahren [1]. Im Vergleich dazu lag in 19 anderen OECD-Ländern der Anteil der täglichen Raucher 2013 unter 20 % [2].

Der Tabakrauch ist eine Gefahr für jeden, der ihn einatmet. Im Tabakrauch sind über 7357 verschiedene Verbindungen

nachgewiesen worden. Die meisten sind Staubpartikel, über 200 Bestandteile sind giftig, von diesen sind mindestens 69 kanzerogen. Nikotin ist ein Alkaloid und damit eine toxische Stickstoffverbindung, sowie eine psychoaktive Substanz, die zur Abhängigkeit führt. Die staub- und gasförmigen Schadstoffe im Tabakrauch waren weltweit im Jahr 2015 die Ursache für 5 % aller Todesfälle [2–4].

Rauchen und Fertilität

Rauchen als negativer Lifestyle-Faktor senkt die Fruchtbarkeit eines Paares. Man nimmt an, dass ein mittlerer Tageskonsum von mehr als 15 Zigaretten pro Tag die durchschnittliche Wartezeit, also die „time to pregnancy“ bis zum Eintritt einer Schwangerschaft verdoppelt ($p < 0,001$) [5]. Eine von Augood und Kollegen durchgeführte Meta-Analyse stellte fest, dass Raucherinnen ein um 60 % erhöhtes Risiko für Infertilität haben [6]. Des Weiteren ist bekannt, dass es einen engen Zusammenhang zwischen dem Rauchen und der Follikelentwicklung, sowie der

Entwicklung von Embryonen bei ART-Zyklen gibt. Dieser negative Effekt des Tabakkonsums zeigt sich vor allem bei älteren Frauen, welche sich einer ART-Behandlung unterzogen haben [7]. Rauchen während einer Schwangerschaft erhöht das Risiko für spontane Fehlgeburten, extrauterine Schwangerschaften, vaginale Blutungen, Frühgeburten und Fehleentwicklungen [8–10].

Übersichtsarbeiten [11, 12] zeigten auf, dass der rauchende Mann nicht nur eine verminderte Dichte und progressive Beweglichkeit der Samenzellen aufweist, sondern die DNA der Keimzellen nachhaltig durch Mutationen und Aneuploidien geschädigt wird. Diese Mutationen werden nachweislich weitervererbt. Dies führt wieder zu nachteiligen genetischen Auswirkungen auf weibliche und männliche Embryonen/Keimzellen und somatische Zellen [12, 13]. Eine Studie von Ravnborg et al. [14] konnte bei 3486 jungen dänischen Männern, deren Mütter während der Schwangerschaft

Eingegangen am 14. Juni 2019, angenommen nach Revision am 4. Oktober 2019 (verantwortlicher Rubrik-Herausgeber: W. Würfel, München)

Aus dem Universitätsklinikum St. Pölten, Institut für Labormedizin, Karl-Landsteiner-Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften, Österreich.

Korrespondenzadresse: Dr. rer. nat. Mag. rer. nat. Irmhild Gruber, Institut für Labormedizin, Karl-Landsteiner-Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften, Universitätsklinikum St. Pölten, A-3100 St. Pölten, Dunant-Platz 1; E-Mail: irmhild.gruber@stpoelten.lknoe.at

Tabelle 1: Schadstoffe im Tabakrauch und ihre Wirkung auf die Fertilität

Schadstoff	Auswirkung	Studien
Kotin	Nachweisbar in der Follikelflüssigkeit	[20,24,47]
	Nachweisbar im Seminalplasma	[22,23]
	Verringert die Anzahl an reifen MII-Eizellen	[20,33]
	Beeinflusst die Progesteronbildung im <i>Corpus luteum</i> negativ	[24]
	Anzahl der morphologisch gut qualitativen Embryonen korreliert positiv mit der Kotinkonzentration	[64]
	Beeinflusst nicht den Östrogenspiegel	[24]
Benzo(a)pyren	Karzinogen	[16,29]
	Verändert die Genaktivitäten des AhR-Rezeptors – beeinflusst das Follikelwachstum	[35,37]
	Beeinflusst die zytoplasmatische Reife der Eizellen	[41]
	Beeinflusst die Biosynthese von Östrogen in den Kumuluszellen	[42]
	Nachweisbar im Zellkern und Zytoplasma von Achtzell-embryonen	[29]
	Reduziert die Dichte der Samenzellen	[26]
	Führt zu DNA-Fragmentation in den Samenzellen	[29]
	Bewirkt die Bildung von DNA-Addukten	[4,12,37]
Cadmium	Beeinträchtigt nicht die Fertilisierungskapazität der Eizelle	[31]
	Beeinträchtigt jedoch die Fertilisierungskapazität der Samenzelle	[31]
	Führt zu DNA-Deletionen – genotoxisch	[4]

geraucht haben, nachweisen, dass dieser pränatale Kontakt zu Rauchinhaltsstoffen zu einer deutlich schneller ablaufenden pubertalen Entwicklung geführt hat. Diese jungen Männer hatten auch einen höheren Body-mass-Index (BMI) sowie ein geringeres Hodenvolumen. Dies lässt vermuten, dass verschiedene Komponenten des Tabakrauchs direkt oder indirekt mit den Keimzellen interagieren, indem sie Funktion und Entwicklungsfähigkeit beeinträchtigen.

Das reproduktive System ist sehr komplex, viele Faktoren können auf verschiedenen Ebenen von der hypothalamisch-hypophysären-Achse bis zur Keimzelle einwirken und damit Auswirkung auf die Fruchtbarkeit haben [15].

Inhaltsstoffe

Tabakrauch ist ein Gemisch von Gasen und Aerosolen. Neben dem Hauptwirkstoff Nikotin sind für die Wirkungsbeurteilung noch andere Stoffe von Bedeutung, wie z. B. Kohlenmonoxid, Stickstoffoxide, Formaldehyd, Phenol, Benzol, Arsen, Ammoniak, Cyanwasserstoff, Nitrosamine, Teer und die Staubpartikel. Als Karzinogene wirken in erster Linie die polyzyklischen Aromate (PAH) wie Anthracen, Benzo(a)fluoren, Benzo(a)pyren, Phenanthren, Pyren usw., sowie die tabaktypischen Nitrosa-

mine [4, 16]. Auf 3 dieser Komponenten, welche mit Keimzellen interagieren soll nun näher eingegangen werden (Tab. 1).

Nikotin und Kotinin

Das Hauptalkaloid im Tabak ist das Nikotin, davon sind in einem kommerziellen Tabakprodukt etwa 0,8–1,8 mg enthalten [4, 17, 18]. Nikotin ist sehr giftig und wird beim Rauchen rasch von der Mundschleimhaut absorbiert, pro Zigarette wird somit ca. 1 mg aufgenommen, die Halbwertszeit beträgt 2 Stunden. Nikotin wird im Körper schnell zu Kotinin, dem stabileren Hauptmetaboliten abgebaut. Dessen Halbwertszeit beträgt 16–22 Stunden, damit ist Kotinin auch ein Marker für rezenten Tabakkonsum [18, 19]. Weiters konnten Kotinin-Konzentrationen, abhängig von der Anzahl gerauchter Zigaretten, in der Follikelflüssigkeit von Frauen nach einer Follikelpunktion im Rahmen einer In-vitro-Fertilisierung nachgewiesen werden [20, 21].

Im Seminalplasma wurde Kotinin dosisabhängig vom Zigarettenkonsum gefunden. Fall-Kontroll-Studien von infertilen und fertilen Männern ergaben einen Zusammenhang zwischen der Kotinin-Konzentration im Urin und verminderter Spermienqualität (Spermienmotilität in % Raucher $58,7 \pm 8,1$ gegen Nichtraucher $72,3 \pm 8,3$; $p < 0,05$) [21–23].

Die Arbeitsgruppe um Gocze konnte nachweisen, dass Nikotin und Kotinin die Progesteronbildung im *Corpus luteum* negativ beeinflussen. Damit lässt sich auch die erhöhte spontane Abortrate von rauchenden Frauen, ausgelöst durch eine Lutealinsuffizienz, erklären. Der Östrogenspiegel wird durch die Metaboliten nicht beeinflusst [24].

Benzo(a)pyren

Benzo(a)pyren ist Bestandteil des Steinkohlenteers und bildet sich bei unvollständiger Verbrennung von organischem Material. Es ist deshalb weit verbreitet und findet sich in geringen Mengen z. B. in Autoabgasen (besonders im Ruß von Dieselfahrzeugen), Industrieabgasen und im Zigarettenrauch. Es ist hoch karzinogen [16]. Ein Raucher von 20 Zigaretten pro Tag inhaliert etwa 0,067–0,568 µg Benzo(a)pyren [25].

Es reduziert die Anzahl der Samenzellen, beeinflusst deren Beweglichkeit negativ und erhöht die Anzahl abnormaler Zellen [26]. Ebenso wird die Integrität der Spermien-DNA beeinflusst, denn Untersuchungen mittels TUNEL-Analyse ergaben, dass Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern signifikante höhere post-testikuläre Effekte wie Schädigung der Spermien-DNA aufweisen ($p < 0,02$ und $p < 0,05$). Eine mögliche Erklärung hierfür ist eine oxidative Stresssituation im hochrepetitiven Hodengewebe [27, 28].

Ein Metabolit von Benzo(a)pyren, Diol-Epoxid/BPDE-I, bindet kovalent an das Guanosin der DNA. Diese Verbindung hat sich als prämutagene Läsion herausgestellt und ist, wenn sie nicht repariert wird, hoch kanzerogen [4]. Bei Rauchern korreliert die nachgewiesene Menge von BPDE-I-dG-DNA positiv mit der gerauchten Menge an Zigaretten. Entsprechend findet sich diese DNA-Läsion in Embryonen von rauchenden Vätern wieder [29]. Bei Raucherinnen ist dieser Defekt hinsichtlich der Weitergabe von geschädigter Eizell-DNA geringer [29].

Cadmium

Der Tabakrauch transportiert relativ große Mengen des Schwermetalls Cadmium (0,1–0,2 µg pro Zigarette) in die Lungen, von wo aus es sich mit dem Blut im Körper verteilt [30]. In einer Untersuchung, in welcher die Cadmiumkonzentration im Blut von 25 weiblichen Patienten und in 15 ihrer männlichen Partner im Rah-

men einer ART-Behandlung beurteilt wurde, konnte ein Zusammenhang zwischen der Cadmiumkonzentration beim Partner und der Fertilisierung der Eizelle gefunden werden [31].

■ Auswirkung des Rauchens auf die Eizelle

Die Qualität einer Eizelle ist maßgeblich von ihrer Umgebung im wachsenden ovariellen Follikel bestimmt, bereits in der Follikelflüssigkeit nachzuweisende Schadstoffe führen zu Schädigungen. Alkaloide können an das Tubulin, ein Protein des Spindelapparates, binden [32]. Zigarettenrauch kann den Status der Chromosomen einer Eizelle maßgeblich beeinflussen. Die Arbeitsgruppe um Zenzes konnte nachweisen, dass bei Raucherinnen der Anteil an Eizellen mit einem diploiden Chromosomensatz (46 anstatt von 23), abhängig von der Anzahl an gerauchten Zigaretten pro Tag, erhöht ist ($p = 0,0006$). Weiters wurden mehr Zygoten mit 3 Vorkernen (triploide Zygoten) festgestellt [33]. Die morphologische Qualität einer Eizelle von Raucherinnen, beurteilt bei einer ART-Behandlung, unterscheidet sich nicht von der einer Nichtraucherin. Jedoch konnte nachgewiesen werden, dass es zu einer deutlichen Abnahme der Befruchtungskapazität der Eizelle durch den Tabakkonsum, bei gleicher Anzahl von Eizellen bei Rauchern und Nichtrauchern, kommt. Die Rauchgewohnheiten von Frauen mit Kinderwunsch haben sehr wohl einen Einfluss auf die Eizellen, erkennbar an der Befruchtungsrate [34].

Der Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor (AhR) ist ein ubiquitär exprimiertes Protein im Zytosol und im Zellkern von Eizellen, der als Ligand-aktivierter Transkriptionsfaktor bei der Regulation der Genaktivität mitwirkt. Die physiologischen Aufgaben des Rezeptors liegen in der Kontrolle des Zellwachstums und der zellulären Differenzierung. Zu den Liganden der AhR gehört unter anderem Benzo(a)pyren aus dem Zigarettenrauch, dieser führt durch Bindung zur Aktivierung des Rezeptors. Daraus resultiert eine toxisch veränderte Expression von AhR-regulierten Genen, in dem es an spezifische Sequenzen in der Promoterregion bindet [35, 36]. In einer Studie von Benedict et al. [37] konnte gezeigt werden, dass AhR-defiziente Mäuse ein deutlich geringes Follikelwachstum aufwiesen als der Wildtyp dieser Mäuse.

Der wirklich schwerwiegende Effekt zeigt sich erst bei der älteren Frau, welche sich einer Kinderwunschbehandlung unterzogen hat [33, 38]. Die beschleunigte Alterung der Eizellkohorte ist wahrscheinlich eine Ursache für den vorzeitigen Eintritt der Menopause (1–4 Jahre früher) bei Raucherinnen [39, 40].

Die Eizelle kommuniziert mit Hilfe von Zell-Zell-Kanälen, sogenannten „Gap-Junctions“, mit den sie umgebenden Kumuluszellen. Benzo(a)pyren kann diese Kommunikation beeinflussen, dadurch kommt es zu Veränderungen in der zytoplasmatischen Reife [41]. Neben den zytoplasmatischen Veränderungen wirkt sich das Benzo(a)pyren auch negativ auf die Biosynthese des Östrogens in den Kumuluszellen und negativ auf deren Zellproliferation [42] aus. Diese Eizellen erreichen die Metaphase II, fertilisieren sich normal, die sich daraus entwickelnden Embryonen zeigen eine unauffällige Morphologie, jedoch kommt es zu keiner Implantation [43].

■ Der Einfluss des Rauchens auf eine In-vitro-Fertilisierung

Die Auswirkung des Rauchens auf den klinischen Erfolg einer ART-Behandlung steht seit nun mehr 30 Jahren in Diskussion [6, 44–46]. Aus den vielen Studien lassen sich 2 Aussagen herauslesen: Raucherinnen haben pro Behandlungszyklus (1) weniger reife Eizellen [33, 45, 47] und (2) eine höhere Abortrate [6, 8, 45] bzw. eine gestörte uterine Empfänglichkeit [48].

Rauchen und Steroidgenese

Raucherinnen benötigen höhere Dosen an Gonadotropinen, um eine adäquate ovarielle Antwort zu erhalten ($p = 0,044$), haben trotzdem einen niedrigen Östrogenspiegel am Tag der HCG-Gabe und weniger Eizellen pro Zyklus ($p < 0,001$) [47]. Dieser Effekt verstärkt sich mit dem Alter der Patientin [7, 33, 38, 45]. Ein wichtiger Marker hierfür ist das Follikelstimulierende Hormon (FSH). Eine Studie von Kinney [49] beschreibt, dass rezentes Rauchen zu einem Anstieg von basalem FSH um bis zu 23 % führt, im Vergleich zu Frauen, welche nie geraucht haben (FSH = 0,21; 95%-CI: 0,04–0,39). Keinen Einfluss dürfte rezentes Rauchverhalten auf die antrale Follikelanzahl, auf das Inhibin B

oder das Östrogen haben. Jedoch beeinflusst aktives Rauchen das prooxidative/antioxidative Gleichgewicht innerhalb des Graaf'schen Follikel während einer ART-Behandlung. Der intrafollikuläre Kontakt mit Metaboliten des Zigarettenrauchs erhöht signifikant die follikuläre Lipidperoxidation ($p < 0,001$), korrelierend mit einer Abnahme des lokalen Antioxidationspotentials ($p = 0,004$) im reifen Follikel [47].

Auf einen ungeklärten Mechanismus in der Steroidgenese beim Mann weisen die Daten der Tromsø-Studie (2007) hin, denn männliche Raucher haben paradoxerweise eine höheren Gesamttestosteronspiegel als Nichtraucher [50].

Rauchender Partner

Rauchen des männlichen Partners hat nachweislich eine nachteilige Wirkung auf die Entwicklung des Embryos, den Eintritt einer Schwangerschaft und ist assoziiert mit Fehlbildungen und Krebs im Kindesalter [15, 46, 51]. Für Paare, deren männlicher Partner ein Raucher ist, gilt: steigt das Alter des Mannes jeweils um 1 Jahr an, dann sinkt die Wahrscheinlichkeit des Eintrittes einer Schwangerschaft ab der 12. Schwangerschaftswoche um 2,4 %. Oder mit anderen Worten: Ist der männliche rauchende Partner 40 Jahre alt, dann sinkt die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft um 24 % [52]. Die Samenzellen rauchender infertiler Männer weisen oft verschiedene Veränderungen im Zellkern, eine abnormale Struktur des Chromatins, Chromosomen mit Mikrodeletionen, Aneuploidien sowie DNA-Strangbrüche auf [12, 53, 54]. Spermien-DNA ist an Protamin 1 und 2 als Schutzfaktor gebunden. Bei Rauchern ist die Protamin-2-Konzentration durch abberante Expression signifikant erniedrigt ($p < 0,050$), dies verschiebt die P1/P2-Ratio und erhöht den oxidativen Stress im Hodengewebe [55].

Besonders bei Therapie mit der Intra-zytoplasmatischen-Spermien-Injektion (ICSI) kommt es bei Proben mit verminderter Spermienanzahl mit höherer Wahrscheinlichkeit zu einem hohen Anteil des Ejakulats mit fragmentierter DNA, dies führt bei Injektion in die Eizelle zu einer verminderten Fertilisierungsrate ($p = 0,008$) und zu einer verminderten Teilungsrate im Embryo ($p = 0,01$) [56]. Eine Kohortenstudie von Rubes et al. [57] hat gezeigt, dass

bereits beim jugendlichen Raucher mit einer vermehrten Aneuploidierate in den Spermien zu rechnen ist (Y „Disomy“, $p < 0,001$; Aggregate von X, Y, und 8 „Disomies“, $p < 0,01$).

Rauchen und Eizellentwicklung

Der Effekt des Rauchens, vor allem die Kotininkonzentration in der Follikelflüssigkeit, beeinflusst die Anzahl der gewonnen reifen Eizellen (in Metaphase II) bei einer ART-Behandlung. Bei jungen Frauen korreliert eine hohe Kotininkonzentration mit einer höheren Anzahl an MII-Eizellen, bei älteren Frauen (40 Jahren) wirkt sie sich jedoch negativ auf die gewonnene Anzahl an MII-Eizellen aus [20, 33]. Die Ursache, warum bei jungen Raucherinnen mehr reife MII-Eizellen gewonnen werden konnten, ist noch unklar.

Die *Zona pellucida*, die die Eizelle umgibt, spielt eine wichtige Rolle – nicht nur bei der natürlichen Konzeption, sondern auch beim Schlüpfen der Blastozyste und bei der Implantation in die Schleimhaut. Aktives als auch passives Rauchen beeinflussen die Dicke der *Zona pellucida* von reifen Eizellen und Embryonen. Die Dicke der *Zona pellucida* betrug bei aktiven Raucherinnen im Durchschnitt $20,15 \mu\text{m}$ ($\pm 0,12$), bei passiven Raucherinnen $20,62 \mu\text{m}$ ($\pm 0,11$), und bei Nichtraucherinnen $15,31 \mu\text{m}$ ($\pm 0,10$) [58].

Zusammenhang zwischen Rauchen und Befruchtung sowie embryonaler Frühentwicklung

Die Befruchtungsrate von Eizellen nach einer ICSI bei Rauchern und Nichtrauchern wird in der Literatur kontroversiell diskutiert. Einige Arbeiten beschreiben eine verringerte Befruchtungsrate [34, 59, 60], eine Arbeit fand gleiche Befruchtungsraten bei geringerer Anzahl an Embryonen [61], während andere Studien eine höhere Befruchtungsrate bei Rauchern nachweisen konnten [7, 62].

Auf die morphologische Qualität der Embryonen scheint Rauchen keine Auswirkung zu haben [21, 33, 34]. Ein Grund hierfür könnten Nikotin und Kotinin sein, welche die Apoptose inhibieren können [4, 63]. Die Anzahl von morphologisch qualitativ guten Embryonen im Zwei- bis Achtzellstadium (Grade A und Grade B) korreliert positiv mit der Kotininkonzentration. Diese Unter-

suchungen haben keinen Alterseffekt [64]. Jedoch konnte auch Benzo(a)pyren bereits im Zellkern und im Zytoplasma eines Achtzellembryos nachgewiesen werden [29]. Analysen im Rahmen von Time-Lapse-Aufzeichnungen während der Kulturdauer von Embryonen zeigen jedoch, dass die Teilungsgeschwindigkeit der Embryonen von Raucherinnen signifikant geringer ist [65].

Rauchen und Implantation

Die Empfänglichkeit des Uterus für einen Embryo nimmt mit der Anzahl an gerauchten Zigaretten signifikant ab. So konnte Soares et al. bei Eizellspenden nachweisen, dass die Empfängerinnen von Embryonen, welche mehr als 10 Zigaretten pro Tag geraucht haben, eine deutlich geringere Schwangerschaftsrate aufweisen als die Empfängerinnen, welche Nichtraucher waren (34,1 % gegen 52,2 %) [48].

Nikotin wurde im Endometrium [66] und im Zervikalsekret [67] nachgewiesen, dies bedeutet, dass sich der transferierte Embryo bereits in einer toxischen Umgebung entwickeln muss. Untersuchungen an endometrialen Zell-Linien haben ergeben, dass eine dosisabhängige Verringerung der Proliferationsrate des Endometriums besteht [68].

Histologische Studien von Plazenten aus dem ersten Schwangerschaftstrimester demonstrierten, dass das Rauchen mit einer abnormalen Morphologie der Plazenta assoziiert war, wie dünnerer Synzytiotrophoblasten- und diskontinuierlich ausgebildeter Zytotrophoblastenschicht [69, 70]. Bei Raucherinnen zeigt sich ein verringerter L-Sekretin-Spiegel in Trophoblasten- und Zytotrophoblastenzellen, welcher die Adhäsionsfähigkeit und die Interaktion zwischen Endometrium und Trophoblastenzellen negativ beeinflusst [70]. Die trophoblastische Invasion ins Endometrium wird durch Moleküle, wie Matrix-Metalloproteasen (MMP), dem epidermalen Wachstumsfaktor (EGF) und dem humanen Choriongonadotropin (HCG) geregelt [71–73]. Im plazentaren Gewebe von Raucherinnen wurden ein verringerter Spiegel an MMP-9, mit bis zu 90 % verringerter Aktivität [74], ein verminderter EGF und eine verminderte EGF-Rezeptor-Expression [75], sowie ein modifiziertes HCG-Sekretionsprofil nachgewiesen [76].

Rauchgewohnheiten und die interindividuelle Empfindlichkeit

Regelmäßiger Zigarettenkonsum dürfte sich unterschiedlich stark auf die einzelne Person auswirken. Das Team um Charlesworth et al. analysierte die Genaktivität von Rauchern und konnte dabei 323 Gene identifizieren, die in direktem Zusammenhang mit dem Rauchverhalten stehen. Dabei sind nicht nur einzelne Gene betroffen, sondern auch ganze Gengruppen. Das Immunsystem wird offenbar am stärksten in Mitleidenenschaft gezogen [77]. Eine ältere Studie, die die gleichen Rauchgewohnheiten (Zahl der Zigaretten und Zigarettenmarke) von Männern untersuchte, zeigte, dass der Nikotinspiegel im Blut von 31,3–41,0 ng/ml variieren kann [78]. Eine Untersuchung bei Zwillingen ergab, dass der Stoffwechsel von Nikotin und Kotinin von genetischen und umweltrelevanten Einflüssen, wie Geschlecht und BMI, abhängig ist [79, 80]. Verschiedene Rauchgewohnheiten, ethnische Zugehörigkeit und Variationen im individuellen Stoffwechsel sind schwierig in medizinischen Studien zu erfassen und sind Ursache für die heterogenen Schlussfolgerungen der unterschiedlichen Studien. Auch unterschiedliche Lifestyle-Faktoren wie Koffein- und Alkoholkonsum in Kombination mit dem Rauchen beeinflussen den Erfolg einer ART-Behandlung negativ [81].

Eine Interaktion mit anderen Toxinen kann die unterschiedlichen Effekte auf die reproduktive Funktion erklären. In den meisten tierischen Studien wird vorwiegend immer nur eine Komponente analysiert, jedoch enthält der Zigarettenrauch mehr als 7357 Bestandteile. Swan et al. beobachteten zum Beispiel einen höheren Nikotinstoffwechsel bei Frauen, welche orale Kontrazeptiva einnahmen, im Vergleich zu Frauen, welche keine Pille einnahmen [79]. Diese Beobachtung lässt vermuten, dass die Toxine synergistisch, inhibitorisch oder antagonistisch mit anderen Substanzen wirken können.

Auch die Dauer der Belastung mit Toxinen aus den Zigaretten wirkt sich auf den Erfolg einer Kinderwunschbehandlung aus. Paare, die sich einer ART-Behandlung unterziehen und länger als 5 Jahre geraucht haben, weisen eine deutlich

höhere Erfolglosigkeit dieser Versuche auf – das relative Risiko (RR) des Nicht-Eintretens einer Schwangerschaft betrug 4,27 (95%-CI: 1,53–11,97; $p = 0,01$) verglichen mit Paaren, die nie geraucht haben [81].

In einer Studie mit einer ART-Kohorte mit Präimplantationsdiagnostik (PID) konnten Vilorio et al. bei Paaren, deren Männer starke Raucher waren, im Vergleich zu Paaren mit männlichen Nichtrauchern eine Verschiebung des XY:XX-Embryo-Geschlechtes nachweisen (22:47 versus 80:71; $p = 0,0057$) [82].

Passivrauchen bei Frauen nimmt ebenfalls Einfluss auf den Erfolg einer ART-Behandlung. So ist die Implantationsrate deutlich gegenüber Nichtraucherpaaren verringert (12 % vs. 25 %).

Zurzeit gibt es nur eine Studie, welche die pränatale Belastung des mütterlichen Rauchens auf die Anzahl der Oogonien und somatischen Zellen des Embryos un-

tersuchte. Dabei wurde bei Aborten aus dem ersten Trimester festgestellt, dass die Proliferationsrate der somatischen Zellen, welche die Oogonien umgeben, deutlich reduziert ist. Daraus kann man schließen, dass Eizellen, welche nicht von somatischen Zellen umgeben sind, nicht überlebensfähig sind. Damit reduziert die rauchende Mutter die Anzahl der Eizellen ihrer Tochter im fertilen Alter dramatisch [13, 83].

■ Schlussfolgerung

Die Toxine des Zigarettenrauchs greifen in jedes Stadium des reproduktiven Prozesses ein, d. h. die Follikelreifung, die Spermatogenese, die Steroidgenese,

die Embryonalentwicklung, die Reifung des Endometriums und die Nidation stehen unter ihrem Einfluss [84]. Rauchen ist immer Bestandteil eines bestimmten „Lifestyles“, in Verbindung mit dem Nikotin entsteht eine Abhängigkeit. Während das erhöhte Risiko von Rauchen für Erkrankungen wie Lungenkrebs oder Herz-Kreislauf-Krankheiten medizinisch populär gut bekannt ist, sind sich viele Paare nach wie vor der Folgen des Tabakkonsums auf die Fertilität und der Auswirkungen auf die nächste Generation noch zu wenig bewusst [85].

■ Interessenkonflikt

Keiner.

■ Relevanz für die Praxis

Paaren mit Kinderwunsch, die Methoden einer assistierten Reproduktion in Anspruch nehmen möchten, ist dringend zu empfehlen, auf den Tabakkonsum zu verzichten, um den Erfolg nicht zu gefährden. Die negativen Auswirkungen des Rauchens auf die potentiellen Nachkommen untermauern diese Empfehlungen.

Literatur:

1. OESTAT (2014). Rauchen Statistik Austria. https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/gesundheitsdeterminanten/rauchen/index.html (zuletzt gesehen: 26.11.2019).
2. OECD (2018). Daily Smokers OECD. <https://data.oecd.org/healthrisk/daily-smokers.htm> (zuletzt gesehen: 26.11.2019).
3. Reitsma MB FN, Ng M, et al. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990–2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2017; 389: 1885–906.
4. Centers for Disease Control and Prevention (US); National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US); Office on Smoking and Health (US). How tobacco smoke causes disease: the biology and behavioral basis for smoking-attributable disease. A report of the Surgeon General. Centers for Disease Control and Prevention (US), Atlanta, 2010.
5. Hassan MA, Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertil Steril* 2004; 81: 384–92.
6. Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 1998; 13: 1532–9.
7. Zenzes MT, Wang P, Casper RF. Cigarette smoking may affect meiotic maturation of human oocytes. *Hum Reprod* 1995; 10: 3213–17.
8. Hughes EG, Brennan BG. Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity? *Fertil Steril* 1996; 66: 679–89.
9. Llahi-Camp JM, Rai R, et al. Association of bacterial vaginosis with a history of second trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1996; 11: 1575–8.
10. Sharara FI, Seifer DB, Flaws JA. Environmental toxicants and female reproduction. *Fertil Steril* 1998; 70: 613–22.
11. Vine MF, Tse CK, et al. Cigarette smoking and semen quality. *Fertil Steril* 1996; 65: 835–42.
12. Beal MA, Yauk CL, Marchetti F. From sperm to offspring: Assessing the heritable genetic consequences of paternal smoking and potential public health impacts. *Mutat Res* 2017; 773: 26–50.
13. Mamsen LS, Lutterodt MC, et al. Cigarette smoking during early pregnancy reduces the number of embryonic germ and somatic cells. *Hum Reprod* 2010; 25: 2755–61.
14. Ravnborg TL, Jensen TK, et al. Prenatal and adult exposures to smoking are associated with adverse effects on reproductive hormones, semen quality, final height and body mass index. *Hum Reprod* 2011; 26: 1000–11.
15. Axelsson J, Rylander L, et al. The impact of paternal and maternal smoking on semen quality of adolescent men. *PLoS One* 2013; 8: e66766.
16. WHO (2004). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks of chemicals in humans under <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono83.pdf> (zuletzt gesehen: 26.11.2019).
17. Rosa M, Pacifici R, et al. How the steady-state cotinine concentration in cigarette smokers is directly related to nicotine intake. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52: 324–9.
18. Benowitz NL, Hukkanen J, Jacob P 3rd. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. *Handbook of experimental pharmacology* 2009: 29–60.
19. Barbieri RL, McShane PM, Ryan KJ. Constituents of cigarette smoke inhibit human granulosa cell aromatase. *Fertil Steril* 1986; 46: 232–6.
20. Zenzes MT, Reed TE, et al. Cotinine, a major metabolite of nicotine, is detectable in follicular fluids of passive smokers in vitro fertilization therapy. *Fertil Steril* 1996; 66: 614–9.
21. Fuentes A, Munoz A, et al. Recent cigarette smoking and assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 2010; 93: 89–95.
22. Wong WY, Thomas CM, et al. Cigarette smoking and the risk of male factor subfertility: minor association between cotinine in seminal plasma and semen morphology. *Fertil Steril* 2000; 74: 930–5.
23. Zavos PM, Correa JR, et al. Effects of seminal plasma from cigarette smokers on sperm viability and longevity. *Fertil Steril* 1998; 69: 425–9.
24. Gocze PM, Szabo I, Freeman DA. Influence of nicotine, cotinine, anabasine and cigarette smoke extract on human granulosa cell progesterone and estradiol synthesis. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13: 266–72.
25. Kaiserman MJ, Rickert WS. Carcinogens in tobacco smoke: benzo[a]pyrene from Canadian cigarettes and cigarette tobacco. *Am J Public Health* 1992; 82: 1023–6.
26. Kunzle R, Mueller MD, et al. Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. *Fertil Steril* 2003; 79: 287–91.
27. Potts RJ, Newbury CJ, et al. Sperm chromatin damage associated with male smoking. *Mutat Res* 1999; 423: 103–11.
28. Aitken RJ. DNA damage in human spermatozoa; important contributor to mutagenesis in the offspring. *Transl Androl Urol* 2017; 6: S761–s4.
29. Zenzes MT, Puy LA, et al. Detection of benzo[a]pyrene diol epoxide-DNA adducts in embryos from smoking couples: evidence for transmission by spermatozoa. *Mol Hum Reprod* 1999; 5: 125–31.
30. Pappas RS, Polzin GM, et al. Cadmium, lead, and thallium in smoke particulate from counterfeit cigarettes compared to authentic US brands. *Food Chem Toxicol* 2007; 45: 202–9.
31. Kim K, Fujimoto VY, et al. Recent cadmium exposure among male partners may affect oocyte fertilization during in vitro fertilization (IVF). *J Assist Reprod Genet* 2010; 27: 463–8.
32. Jordan A, Hadfield JA, et al. Tubulin as a target for anticancer drugs: agents which interact with the mitotic spindle. *Med Res Rev* 1998; 18: 259–96.
33. Zenzes MT, Reed TE, Casper RF. Effects of cigarette smoking and age on the maturation of human oocytes. *Hum Reprod* 1997; 12: 1736–41.
34. Gruber I, Just A, et al. Effect of a woman's smoking status on oocyte, zygote, and day 3 pre-embryo quality in vitro fertilization and embryo transfer program. *Fertil Steril* 2008; 90: 1249–52.
35. Matikainen T, Perez GI, et al. Aromatic hydrocarbon receptor-driven Bax gene expression is required for premature ovarian failure caused by biohazardous environmental chemicals. *Nat Genet* 2001; 28: 355–60.
36. Sun F, Betzendahl I, et al. Preantral follicle culture as a novel in vitro assay in reproductive toxicology testing in mammalian oocytes. *Mutagenesis* 2004; 19: 13–25.

37. Benedict JC, Miller KP, et al. Aryl hydrocarbon receptor regulates growth, but not atresia, of mouse preantral and antral follicles. *Biol Reprod* 2003; 68: 1511–7.
38. Sharara FI, Beatse SN, et al. Cigarette smoking accelerates the development of diminished ovarian reserve as evidenced by the clomiphene citrate challenge test. *Fertil Steril* 1994; 62: 257–62.
39. Harlow BL, Signorello LB. Factors associated with early menopause. *Maturitas* 2000; 35: 3–9.
40. Jick H, Porter J. Relation between smoking and age of natural menopause. Report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Boston University Medical Center. *Lancet* 1977; 1: 1354–5.
41. Baird WM, Hooven LA, Mahadevan B. Carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts and mechanism of action. *Environ Mol Mutagen* 2005; 45: 106–14.
42. Neal MS, Zhu J, et al. Follicle growth is inhibited by benzo[*a*]-pyrene, at concentrations representative of human exposure, in an isolated rat follicle culture assay. *Hum Reprod* 2007; 22: 961–7.
43. Neal MS, Hughes EG, et al. Sidestream smoking is equally as damaging as mainstream smoking on IVF outcomes. *Hum Reprod* 2005; 20: 2531–5.
44. Trapp M, Kemeter P, Feichtinger W. Smoking and in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1986; 1: 357–8.
45. Waylen AL, Metwally M, et al. Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis. *Hum Reprod* 2009; 15: 31–44.
46. Zitzmann M, Rolf C, et al. Male smokers have a decreased success rate for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2003; 79 (Suppl 3): 1550–4.
47. Paszkowski T, Clarke RN, Hornstein MD. Smoking induces oxidative stress inside the Graafian follicle. *Hum Reprod* 2002; 17: 921–5.
48. Soares SR, Simon C, et al. Cigarette smoking affects uterine receptiveness. *Hum Reprod* 2007; 22: 543–7.
49. Kinney A, Kline J, et al. Smoking, alcohol and caffeine in relation to ovarian age during the reproductive years. *Hum Reprod* 2007; 22: 1175–85.
50. Svartberg J, Jorde R. Measuring gonadotropins is of limited value in detecting hypogonadism in ageing men: the Tromsø study. *Int J Androl* 2007; 30: 445–51.
51. Oldereid NB, Wennerholm UB, et al. The effect of paternal factors on perinatal and paediatric outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2018; 24: 320–89.
52. Joesbury KA, Edirisinghe WR, et al. Evidence that male smoking affects the likelihood of a pregnancy following IVF treatment: application of the modified cumulative embryo score. *Hum Reprod* 1998; 13: 1506–13.
53. Agarwal A, Said TM. Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility. *Human Reprod* 2003; 9: 331–45.
54. Pasqualotto FF, Umezu FM, et al. Effect of cigarette smoking on antioxidant levels and presence of leukocytospermia in infertile men: a prospective study. *Fertil Steril* 2008; 90: 278–83.
55. Hammadeh ME, Hamad MF, et al. Protamine contents and P1/P2 ratio in human spermatozoa from smokers and non-smokers. *Hum Reprod* 2010; 25: 2708–20.
56. Sun JG, Jurisicova A, Casper RF. Detection of deoxyribonucleic acid fragmentation in human sperm: correlation with fertilization in vitro. *Biol Reprod* 1997; 56: 602–7.
57. Rubes J, Lowe X, et al. Smoking cigarettes is associated with increased sperm disomy in teenage men. *Fertil Steril* 1998; 70: 715–23.
58. Shiloh H, Lahav-Baratz S, et al. The impact of cigarette smoking on zona pellucida thickness of oocytes and embryos prior to transfer into the uterine cavity. *Hum Reprod* 2004; 19: 157–9.
59. El-Nemr A, Al-Shawaf T, et al. Effect of smoking on ovarian reserve and ovarian stimulation in in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1998; 13: 2192–8.
60. Rosevear SK, Holt DW, et al. Smoking and decreased fertilisation rates in vitro. *Lancet* 1992; 340: 1195–6.
61. Van Voorhis BJ, Syrop CH, et al. Effects of smoking on ovulation induction for assisted reproductive techniques. *Fertil Steril* 1992; 58: 981–5.
62. Hughes EG, Younglai EV, Ward SM. Cigarette smoking and outcomes of in-vitro fertilization and embryo transfer: a prospective cohort study. *Hum Reprod* 1992; 7: 358–61.
63. Wright SC, Zhong J, et al. Nicotine inhibition of apoptosis suggests a role in tumor promotion. *FASEB J* 1993; 7: 1045–51.
64. Zenzes MT. Smoking and reproduction: gene damage to human gametes and embryos. *Hum Reprod* 2000; 6: 122–31.
65. Freour T, Dessolle L, et al. Comparison of embryo morphokinetics after in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection in smoking and nonsmoking women. *Fertil Steril* 2013; 99: 1944–50.
66. Fabro S, Sieber SM. Caffeine and nicotine penetrate the pre-implantation blastocyst. *Nature* 1969; 223: 410–1.
67. Poppe WA, Peeters R, et al. Tobacco smoking and the uterine cervix: cotinine in blood, urine and cervical fluid. *Gynecol Obstet Invest* 1995; 39: 110–4.
68. Khorram O, Han G, Magee T. Cigarette smoke inhibits endometrial epithelial cell proliferation through a nitric oxide-mediated pathway. *Fertil Steril* 2010; 93: 257–63.
69. Genbacev O, McMaster MT, et al. Concordant in situ and in vitro data show that maternal cigarette smoking negatively regulates placental cytotrophoblast passage through the cell cycle. *Reprod Toxicol* 2000; 14: 495–506.
70. Zdravkovic T, Genbacev O, et al. Nicotine downregulates the I-selectin system that mediates cytotrophoblast emigration from cell columns and attachment to the uterine wall. *Reprod Toxicol* 2006; 22: 69–76.
71. Staun-Ram E, Goldman S, et al. Expression and importance of matrix metalloproteinase 2 and 9 (MMP-2 and -9) in human trophoblast invasion. *Reprod Biol Endocrinol* 2004; 2: 59.
72. Bischof P, Campana A. Molecular mediators of implantation. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; 14: 801–14.
73. Lala PK, Chakraborty C. Factors regulating trophoblast migration and invasiveness: possible derangements contributing to pre-eclampsia and fetal injury. *Placenta* 2003; 24: 575–87.
74. Genbacev O, Bass KE, et al. Maternal smoking inhibits early human cytotrophoblast differentiation. *Reprod Toxicol* 1995; 9: 245–55.
75. Zhang L, Connor EE, et al. Modulation by benzo[*a*]pyrene of epidermal growth factor receptors, cell proliferation, and secretion of human chorionic gonadotropin in human placental cell lines. *Biochem Pharmacol* 1995; 50: 1171–80.
76. Boadi WY, Urbach J, et al. In vitro exposure to mercury and cadmium alters term human placental membrane fluidity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992; 116: 17–23.
77. Charlesworth JC, Curran JE, et al. Transcriptomic epidemiology of smoking: the effect of smoking on gene expression in lymphocytes. *BMC Medical Genomics* 2010; 3: 29.
78. Armitage AK, Dollery CT, et al. Absorption and metabolism of nicotine from cigarettes. *Br Med J* 1975; 4: 313–6.
79. Swan GE, Lessov-Schlaggar CN, et al. Genetic and environmental influences on the ratio of 3′hydroxycotinine to cotinine in plasma and urine. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19: 388–98.
80. Lessov-Schlaggar C, Benowitz N, et al. Genetic influences on individual differences in nicotine glucuronidation. *Twin Res Hum Genet* 2009; 12: 507–13.
81. Klonoff-Cohen H, Natarajan L, et al. Effects of female and male smoking on success rates of IVF and gamete intra-Fallopian transfer. *Hum Reprod* 2001; 16: 1382–90.
82. Viloria T, Rubio MC, et al. Smoking habits of parents and male: female ratio in spermatozoa and preimplantation embryos. *Hum Reprod* 2005; 20: 2517–22.
83. Lutterodt MC, Sorensen KP, et al. The number of oogenesis and somatic cells in the human female embryo and fetus in relation to whether or not exposed to maternal cigarette smoking. *Hum Reprod* 2009; 24: 2558–66.
84. Dechanet C, Anahory T, et al. Effects of cigarette smoking on reproduction. *Hum Reprod* 2011; 17: 76–95.
85. Hammarberg K, Setter T, et al. Knowledge about factors that influence fertility among Australians of reproductive age: a population-based survey. *Fertil Steril* 2013; 99: 502–7.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung