

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

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



Die Einflüsse des Tabakkonsums auf die weibliche Fertilität und auf eine ART-Behandlung

Gruber I, Klein M

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2011; 8 (5), 298-303

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

Die Einflüsse des Tabakkonsums auf die weibliche Fertilität und auf eine ART-Behandlung

I. Gruber, M. Klein

Rauchen ist ein Gesundheitsrisiko. Der Griff zur Zigarette hat ein „cooles“ Image – vor allem bei jungen Menschen gilt Rauchen als Zeichen von „Reife“. Der Zigarettenrauch enthält mehr als 3800 chemische Komponenten. Die darin enthaltenen Toxine greifen in jedes Stadium der Reproduktion ein, und beeinträchtigen dadurch die Gesundheit der nächsten Generation. Zigarettenrauch bewirkt bei Frauen nachweislich eine vorzeitige Menopause, weiters eine verminderte Chance auf eine spontane Konzeption, auch der Erfolg im Rahmen einer assistierten Reproduktion ist deutlich vermindert. Raucher weisen eine unbestrittene Reduktion von Spermienqualität und Spermienbeweglichkeit auf. Insbesondere werden vermehrt DNA-Schäden in den Spermien nachgewiesen, darum sind auch spätere embryonale oder postnatale Störungen häufiger. Deshalb sollte rauchenden Paaren mit Kinderwunsch eine Rauchentwöhnung im Rahmen eines Aufklärungsgespräches dringend empfohlen werden.

Schlüsselwörter: Tabakkonsum, Fertilität, ART

Effects of Tobacco Smoking Upon Female Fecundity and ART Outcome. Cigarette smoke has a profound effect on women's and men's health. Tobacco smoke is known to contain more than 3,800 chemical compounds. There is 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 who smoke are less likely to succeed in achieving pregnancy after IVF. Smoking has also been linked to chromosomal and DNA damage to human gametes and a higher rate of miscarriages in both natural and IVF cycles. The effect of smoking on male fertility is harder to discern. Reductions on sperm density, motility and possible morphology have been demonstrated and the data suggest that smoking does adversely affect sperm function. Clearly, smoking cessation should be an important component of treatments suggested for infertile couples who smoke. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2011; 8 (5): 298–303.**

Key words: tobacco smoking, fecundity, ART

■ Einleitung – Raucher weltweit und in Österreich

In Österreich rauchen derzeit 32 % aller Frauen und 43 % aller Männer im reproduktiven Alter. Epidemiologische Studien zeigen, dass vor allem junge Menschen regelmäßig zur Zigarette greifen: Fast die Hälfte aller 15–29-Jährigen raucht, nämlich 49 % [1]. Rauchen hat ein „cooles“ Image – speziell bei jungen Menschen gilt Rauchen als Statussymbol und Zeichen der Zugehörigkeit. Nach einer Schätzung der Weltbank beginnen täglich weltweit 82.000 bis 99.000 Kinder mit dem Rauchen [2].

Im Tabakrauch sind über 3800 verschiedene Verbindungen nachgewiesen worden. Die meisten sind Staubpartikel, über 200 Bestandteile sind giftig, von diesen sind mindestens 43 kanzerogen. Nikotin ist eine giftige Stickstoffverbindung und eine psychoaktive Substanz, die zur Abhängigkeit führt. Die staub- und gasförmigen Schadstoffe sind für Bronchitis, Asthma, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD – „chronic obstructive pulmonary disease“),

Krebs- sowie Herz-Kreislauf-Erkrankungen verantwortlich [3–5].

■ Rauchen und Fertilitätsaspekte

Rauchen senkt die Fruchtbarkeit von Frauen. Man nimmt an, dass ein mittlerer Tageskonsum von 20 Zigaretten die durchschnittliche Wartezeit bis zum Eintritt einer Schwangerschaft, also die „time to pregnancy“, verdoppelt. Dieser Punkt wird noch wichtiger, wenn der zukünftige Vater auch Raucher ist. Eine von Augood und Kollegen durchgeführte Meta-Analyse stellte fest, dass Raucherinnen ein um 60 % erhöhtes Risiko für Infertilität haben [6]. Im 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 Fehlentwicklungen [8–10].

Der Zigarettenrauch hat mutagene (ev. erbgutverändernde) Auswirkungen, deshalb finden sich beim rauchenden Mann eine verminderte Dichte der Samenzellen sowie eine verminderte progressive Beweglichkeit der Samenzellen [11]. Eine aktuelle Studie von Ravnborg et al. [12] konnte bei 3486 dänischen jungen Männern, deren Mütter während der Schwangerschaft geraucht haben, nachweisen, dass dieser pränatale Kontakt mit 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 die verschiedenen Ebenen von der hypoth-

Eingegangen: 1. September 2010; akzeptiert nach Revision: 8. August 2011

Aus dem Landeskrankenhaus St. Pölten, Österreich

Korrespondenzadresse: Dr. rer. nat. Mag. rer. nat. Irmhild Gruber, Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Kinderwunschzentrum, Landeskrankenhaus St. Pölten, A-3100 St. Pölten, Propst-Führer-Straße 4; E-Mail: irmhild.gruber@stpoelten.lknoe.at

Tabelle 1: Die Wirkung des Tabakrauchs auf die Reproduktion

Schadstoff	Auswirkung	Studien
Kotinin	Nachweisbar in der Follikelflüssigkeit	[14, 15]
	Nachweisbar im Seminalplasma	[16, 17]
	Verringert die Anzahl an reifen MII-Eizellen	[18]
	Beeinflusst die Progesteronbildung im Corpus Luteum negativ	[19]
	Anzahl der morphologisch qualitativen Embryonen korreliert positiv mit der Kotininkonzentration	[3, 20]
	Beeinflusst nicht den Östrogenspiegel	[19]
Benzo(a)pyren	Karzinogen	[13, 21]
	Verändert die Genaktivitäten des AHR-Rezeptors – beeinflusst dadurch das Follikelwachstum	[22]
	Beeinflusst die zytoplasmatische Reife der Eizellen	[23]
	Beeinflusst die Biosynthese von Östrogen in den Kumuluszellen	[24]
	Nachweisbar im Zellkern und Zytoplasma von Achtzell-embryonen	[25]
	Reduziert die Anzahl der Samenzellen	[26]
	Führt zu DNA-Läsionen in den Samenzellen	[25]
Cadmium	Beeinträchtigt nicht die Fertilisierungskapazität der Eizelle	[27]
	Beeinträchtigt die Fertilisierungskapazität der Samenzelle	[27]

lamisch-hypophysären-Achse bis zur Keimzelle einwirken und damit Auswirkung auf die Fruchtbarkeit haben. Die assistierte Reproduktion kann hier ein Informationsfeld sein, um die Effekte des Rauchens besser zu verstehen.

■ Rauchinhaltsstoffe

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 und die Staubpartikel. Als Karzinogene wirken in erster Linie die polyzyklischen Aromaten (PAH) wie Anthracen, Benzo(a)fluoren, Benzo(a)pyren, Phenanthren, Pyren usw. sowie die tabaktypischen Nitrosamine [13]. Auf 3 dieser Komponenten, welche mit den Keimzellen interagieren soll nun näher eingegangen werden (Tab. 1).

Nikotin und Kotinin

Das Hauptalkaloid im Tabak ist das Nikotin, davon sind in einer Zigarette etwa 0,8–1,8 mg enthalten [28, 29]. 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 rezente Tabakkonsum [29, 30]. 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 [14, 15]. Fall-Kontroll-Studien von infertilen und fertilen Männern ergaben einen Zusammenhang zwischen der Kotinin-Konzentration im Urin und verminderter Spermienmorphologie. Auch im Seminalplasma wurde Kotinin dosisabhängig vom Zigarettenkonsum gefunden [15–17].

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 [19].

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 [13]. Ein Raucher mit 20 Zigaretten pro Tag inhaliert ca. 0,067–0,568 µg Benzo(a)pyren [31]. 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 Nichtraucher eine signifikante höhere Schädigung der DNA aufweisen ($p < 0,02$ und $p < 0,05$). Eine mögliche Erklärung hierfür ist eine oxidative Stresssituation im hochrepetitiven Hodengewebe [32]. Ein Metabolit von Benzo(a)pyren (diol-Exposid-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 [25]. 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 [25]. Bei Raucherinnen ist dieser Defekt hinsichtlich der Weitergabe von geschädigter Eizell-DNA geringer [25]. Die durch den Zigarettenkonsum geschädigte Zell-DNA, die in den Embryonen weitergegeben wird, findet auch im weiteren Verlauf klinische Korrelate bei den geborenen Nachkommen von Rauchern.

Cadmium

Der Tabakrauch transportiert relativ große Mengen des Schwermetalls Cadmium (0,1–0,2 µg/Zigarette) in die Lungen, von wo es sich mit dem Blut im Körper verteilt [33]. In einer Untersuchung, in welcher die Cadmiumkonzentration im Blut von 25 weiblichen Patienten und in 15 ihrer männlichen Partner im Rahmen einer ART-Behandlung (assistierte Reproduktion) beurteilt wurde, konnte ein Zusammenhang zwischen der Cadmiumkonzentration beim Partner und der Fertilisierung der Eizelle gefunden werden [27].

■ 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 [34]. 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 [18]. 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 zwischen Rauchern und Nichtrauchern, kommt. Die Rauchgewohnheiten von Frauen mit Kinderwunsch haben sehr wohl einen Einfluss auf die Eizellen, evident durch die Befruchtungsrate [35]. Der Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor (AHR) ist ein überexprimiertes Protein im Cytosol und im Zellkern von Eizellen, der als Transkriptionsfaktor bei der Regulation der Genaktivität mitwirkt. Die Aufgaben des Rezeptors liegen in der Kontrolle des Zellwachstums und der zellulären Differenzierung. AHR ist für Veränderungen im Follikelwachstum erforderlich [36]. Die Bindung der Metaboliten vor allem von Benzo(a)pyren aus dem Zigarettenrauch führt zur Aktivierung des Rezeptors [38]. Daraus resultiert eine veränderte Expression von AHR-regulierten Genen [22].

Der wirklich schwerwiegende Effekt zeigt sich erst bei der älteren Frau, welche sich einer Kinderwunschbehandlung unterzieht hat [18, 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 mithilfe 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 [23]. Ne-

ben den zytoplasmatischen Veränderungen wirkt sich das Benzo(a)pyren auch negativ auf die Biosynthese des Östrogens in den Kumuluszellen und auf deren Zellproliferation [24] 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 [41].

■ Der Einfluss des Rauchens auf einen IVF- und ICSI-Zyklus

Die Auswirkung des Rauchens auf den klinischen Erfolg einer ART-Behandlung steht seit nunmehr 25 Jahren zur Diskussion [6, 42, 43]. Aus den vielen Studien lassen sich 2 Aussagen herauslesen: (1) Raucherinnen haben pro Behandlungszyklus weniger Eizellen [18, 43, 44], und (2) eine höhere Abortrate [6, 8, 43] bzw. eine gestörte uterine Empfänglichkeit [45].

Rauchen und Steroidgenese

Raucherinnen benötigen ebenfalls höhere Dosen an Gonadotropinen, um eine adäquate ovarielle Antwort zu erhalten ($p = 0,044$), haben trotzdem einen niederen Östrogenspiegel am Tag der HCG-Gabe und weniger Eizellen pro Zyklus ($p < 0,001$) [44]. Dieser Effekt verstärkt sich mit dem Alter der Patientin [7, 14, 38, 43]. Ein wichtiger Marker hierfür ist das FSH. Eine Studie von Kinney [46] 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 Follikels während einer IVF-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 [44].

Rauchender Partner

Rauchen des männlichen Partners hat genauso nachteilige Wirkungen auf die Entwicklung des Embryos und damit auf den Eintritt einer Schwangerschaft nach

einer Kinderwunschbehandlung. Für Paare, deren männlicher Partner ein Raucher ist, gilt: Steigt das Alter des Mannes um jeweils 1 Jahr an, dann sinkt die Wahrscheinlichkeit des Eintritts 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 % [47]. Die Samenzellen rauchender infertiler Männer weisen oft verschiedene Veränderungen im Zellkern, eine abnormale Struktur des Chromatins, Chromosomen mit Mikrodeletionen, Aneuploidien sowie DNA-Strangbrüche auf [11, 48, 49]. Besonders bei ICSI kommt es bei Proben mit verminderter Spermienanzahl mit höherer Wahrscheinlichkeit zu einem hohen Anteil des Ejakulats mit fragmentierter DNA, was nach der Injektion in die Eizelle vermehrt zu einer verringerten Schwangerschaft führt [50]. Eine Kohortenstudie von Rubens et al. [51] hat gezeigt, dass bereits beim jugendlichen Raucher mit einer Erhöhung von Disomen in den Spermien zu rechnen ist. Vor allem eine erhöhte Frequenz des Geschlechtschromosoms Y bedeutet ein erhöhtes Risiko für ein Kind mit einer Aneuploidie.

Rauchen und Eizellentwicklung

Der Effekt des Rauchens, vor allem die Kotininkonzentration in der Follikelflüssigkeit, beeinflusst die Anzahl der gewonnenen reifen Eizellen (in Metaphase II) bei einer IVF-Behandlung. Bei jungen Frauen korreliert eine hohe Kotininkonzentration mit einer höheren Anzahl an MII-Eizellen, jedoch wirkt sich der Effekt bei älteren Frauen (40 Jahren) negativ auf die gewonnene Anzahl an MII-Eizellen aus [18]. 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 μm ($\pm 0,12$), bei passiven Raucherinnen 20,62 μm ($\pm 0,11$),

und bei Nichtraucherinnen 15,31 μm ($\pm 0,10$) [52].

Zusammenhang zwischen dem Rauchen und der Befruchtung sowie der Frühentwicklung

Die Befruchtungsrate von Eizellen nach einer ICSI zwischen Rauchern und Nichtrauchern wird in der Literatur kontroversiell diskutiert. Einige Arbeiten beschreiben eine verringerte Befruchtungsrate [35, 53, 54], eine Arbeit fand gleiche Befruchtungsraten bei geringerer Anzahl an Embryonen [56], während andere Studien eine höhere Befruchtungsrate nachweisen konnten [7, 56].

Auf die morphologische Qualität der Embryonen scheint Rauchen keine Auswirkung zu haben [15, 18, 35]. Ein Grund hierfür könnte auch das Nikotin und Kotinin sein, welche die Apoptose inhibieren können [3, 57]. Die Anzahl von morphologisch qualitativen Embryonen im Zwei- bis Achtzellstadium (Grad A und Grad B) korreliert positiv mit der Kotininkonzentration. Diese Untersuchungen haben keinen Alterseffekt [3, 20]. Jedoch konnte auch Benzo(a)pyren bereits im Zellkern und im Zytoplasma eines Achtzellembryos nachgewiesen werden [25].

Rauchen und Implantation

Die Empfänglichkeit des Uterus für einen Embryo nimmt mit der Anzahl an gerauchten Zigaretten signifikant ab. So konnten Soares et al. bei Eizellspenden nachweisen, dass die Empfängerinnen von Embryonen, welche mehr als 10 Zigaretten pro Tag geraucht haben, eine deutlich geringe Schwangerschaftsrate aufweisen als die Empfängerinnen, welche Nichtraucher waren (34,1 % vs. 52,2 %) [45]. Nikotin wurde im Endometrium [58] und im Zervikalsekret [59] nachgewiesen; dies bedeutet, dass sich der transferierte Embryo bereits in einer toxischen Umgebung entwickeln muss. Untersuchungen an endometrialen Zelllinien haben ergeben, dass eine dosisabhängige Verringerung der Proliferationsrate des Endometriums besteht [60]. Histologische Studien von Plazenten aus dem ersten Schwangerschaftstrimester demonstrierten, dass das Rauchen assoziiert war mit einer abnormalen Morphologie der Plazenta, wie dünnere Synzytiotrophoblasten- und diskontinuierlich ausgebildete Zytotrophoblastenschicht [61, 62]. Bei Raucherinnen zeigt

sich ein verringerter L-Secretin-Spiegel in Trophoblasten- und Zytotrophoblastenzellen, welcher die Adhäsionsfähigkeit und die Interaktion zwischen Endometrium und Trophoblastenzellen negativ beeinflusst [62]. Die trophoblastische Invasion in das Endometrium wird durch Moleküle, wie der Matrix-Metalloprotease (MMP), dem epidermalen Wachstumsfaktor (EGF) und dem humanen Choriongonadotropin (HCG) geregelt [63–65]. Im plazentalen Gewebe von Raucherinnen wurde ein verringerter Spiegel an MMP-9, mit bis zu 90 % verringerter Aktivität [66], ein verminderter EGF und EGF-Rezeptor-Expression [67], sowie ein modifiziertes HCG-Sekretionsprofil nachgewiesen [68].

■ Rauchgewohnheiten und die interindividuelle Empfindlichkeit

Regelmäßiger Zigarettenkonsum dürfte sich auch 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. Dabei wird das Immunsystem offenbar am stärksten in Mitleidenschaft gezogen [69]. Eine ältere Studie, die die gleichen Rauchgewohnheiten (Zahl der Zigaretten und Zigarettenmarke) von Männern untersuchte, zeigt, dass der Nikotinspiegel im Blut von 31,3 bis 41,0 ng/ml variieren kann [70]. Eine Untersuchung bei Zwillingen ergab, dass der Stoffwechsel von Nikotin und Kotinin von genetischen und umweltrelevanten Einflüssen, wie Geschlecht und BMI, abhängig ist [71, 72]. 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 die 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 3800 Bestandteile. Swan et al. beobachteten zum Beispiel

einen höheren Nikotinstoffwechsel bei Frauen, welche orale Kontrazeptiva einnahmen im Vergleich zu Frauen, welche keine Pille einnahmen [71]. Diese Beobachtung lässt vermuten, dass die Toxine auf synergistische, inhibitorische oder antagonistische Weise abhängig von der Anwesenheit einer Substanz wirken.

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 erhöhte Erfolglosigkeit dieser Versuche auf (RR des nicht Eintretens einer Schwangerschaft = 4,27 [1,53–11,97] [73]).

Die genderspezifische Auswirkung auf den Embryo zeigt auch eine Studie mit Präimplantationsdiagnostik (PID) von Vilorio et al., die eine Verschiebung der XY:XX (22:47) Ratio der Embryonen bei nicht rauchenden Frauen, aber stark rauchenden Männern aufweist [74].

Passivrauchen bei Frauen nimmt ebenfalls Einfluss auf den Erfolg einer ART-Behandlung. So ist die Implantationsrate deutlich gegenüber Nichtraucherpaaren verringert (12 % vs. 25 %) [41].

Zurzeit gibt es nur eine Studie, welche die pränatale Belastung des mütterlichen Rauchens auf die Anzahl der Oogonien und somatischen Zellen des Embryos untersuchte. Dabei wurde bei Aborten aus dem ersten Trimester festgestellt, dass die Proliferationsrate der somatischen Zellen, welche die Oogonien umgeben, deutlich reduziert ist. Daraus ergibt sich folgender Rückschluss, 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 [75].

■ Schlussfolgerung

Die Toxine des Zigarettenrauchs greifen in jedes Stadium des reproduktiven Prozesses ein, d. h. in die Follikelreifung, die Spermatogenese, die Steroidgenese, die Embryonalentwicklung, die Reifung des Endometriums und auch die Nidation stehen unter ihrem Einfluss [5]. Rauchen ist jedoch Bestandteil eines be-

stimmten „Lifestyles“, der zum großen Teil als selbstverständlich oder sogar als modern gilt. Während das erhöhte Risiko von Rauchen für Erkrankungen wie Lungenkrebs oder Herz-Kreislauf-Krankheiten medizinpopulär gut bekannt ist, sind sich viele Paare nach wie vor der Folgen des Tabakkonsums auf die Fertilität, und auch auf die nächste Generation noch zu wenig bewusst.

■ Relevanz für die Praxis

Paare mit Kinderwunsch, die schon länger Raucher sind, müssen nicht nur über mögliche ART-Behandlungen aufgeklärt werden, sondern auch darüber, dass Tabakkonsum die Fertilität und den Erfolg einer Kinderwunschbehandlung negativ beeinflusst.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- OESTAT. Statistisches Jahrbuch Österreich. Wien: Bundesanstalt Statistik Österreich, 2005.
- Jha P, Chaloupka FG. Curbing the epidemic: governments and the economics of tobacco control. The World Bank, 1999.
- Zenes MT. Smoking and reproduction: gene damage to human gametes and embryos. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 122–31.
- Bray FI, Weiderpass E. Lung cancer mortality trends in 36 European countries: secular trends and birth cohort patterns by sex and region 1970–2007. *Int J Cancer* 2010; 126: 1454–66.
- Dechanet C, Anahory T, Daude JCM, Auant X, Reyftmann L, Hamamah S, Hedon B and Dechaud H. Effects of cigarette smoking on reproduction. *Hum Reprod update* 2011; 17: 76–95.
- Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 1998; 13: 1532–9.
- Zenes MT, Wang P, Casper RF. Cigarette smoking may affect meiotic maturation of human oocytes. *Hum Reprod* 1995; 10: 3213–7.
- Hughes EG, Brennan BG. Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity? *Fertil Steril* 1996; 66: 679–89.
- Llahi-Camp JM, Rai R, Ison C, et al. Association of bacterial vaginosis with a history of second trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1996; 11: 1575–8.
- Sharara FI, Seifer DB, Flaws JA. Environmental toxicants and female reproduction. *Fertil Steril* 1998; 70: 613–22.
- Agarwal A, Tamer MS. Role of sperm chromatin abnormalities in DNA damage in male infertility. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 331–45.
- Ravnborg TL, Jensen TK, Andersson AM, Toppari J, Skakkebaek, Jorgensen N. 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; 5: 1000–11.
- International Agency for Research on Cancer. Tobacco smoking. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks of chemicals in humans 1986; 38: 47–81.
- Zenes MT, Reed TE, Wang P, et al. Cotinine, a major metabolite of nicotine, is detectable in follicular fluids of passive smokers in IVF therapy. *Fertil Steril* 1996; 66: 641–19.
- Fuentes A, Muñoz A, Barnhart K, Argüello B, Diaz M, Pommer R. Recent cigarette smoking and assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 2010; 93: 89–95.
- Wong WY, Thomas CM, Merkus HM, Zielhuis GA, Doesburg WH, Steegers-Theunissen RP. Cigarette smoking and the risk of male factor subfertility: minor association between cotinine in seminal plasma and semen morphology. *Fertil Steril* 2000; 74: 930–35.
- Zavos PM, Correa JR, Antypass S, Zarmakoupis-Zavos PN, Zarmakoupis CN. Effects of seminal plasma from cigarette smokers on sperm viability and longevity. *Fertil Steril* 1998; 69: 425–9.
- Zenes MT, Reed ET, Casper RF. Effects of cigarette smoking and age on the maturation of human oocytes. *Hum Reprod* 1997; 12: 1736–41.
- Goczke 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.
- Zenes MT, Reed TE. Cigarette smoking inhibits apoptosis (programmed cell death) in early human embryos. *Fertil Steril* 1999; 72: 132.
- Jeffrey AM, Weinstein IB, Jennette KW et al. Structures of benzo(a)pyrene nuclei acid adducts formed in human and bovine bronchial explants. *Nature* 1977; 269: 348–50.
- Matikainen T, Perez GI, Jurisicova A, Pru JK, Schlezinger JJ, Ryu HY, Laine J, Sakai T, Korsmeyer SJ, Casper RF, 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.
- Baird WM, Hooven LA, Mahadevan B. Carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts and mechanism of action. *Environ Mol Mutagen* 2005; 45: 106–4.
- Neal MS, Zhu J, Holloway AC, Foster WG. 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.
- Zenes MT, Puy LA Bielecke R, Reed TE. 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.
- Kunzle R, Mueller MD, Hanggi W, Birkhäuser MH, Drescher H, Bersinger NA. Semen quality of male smokers and non-smokers in infertile couples. *Fertil Steril* 2003; 79: 287–91.
- Kim K, Fujimoto VY, Parsons PJ, Steuerwald AJ, Browne RW, Bloom MS. Recent cadmium exposure among male partners may affect oocyte fertilization during in vitro fertilization (IVF). *J Assist Reprod Genet* 2010; 27: 463–8.
- Rosa M, Pacifici R, Altieri I, et al. How the steady-state cotinine concentration in cigarette smokers is directly related to nicotine intake. *Pharmacol Epidemiol Drug Util* 1992; 52: 324–29.
- Benowitz NL, Kuyt F, Jakob PIII, Jones RT. Cotinine disposition and effects. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 34: 604–11.
- Barbieri RL, McShane M, Ryan KJ. Constituents of cigarette smoke inhibit human granulosa cell aromatase. *Fertil Steril* 1986; 46: 232–6.
- Kaiserman MJ, Rickert WS. Carcinogens in tobacco smoke. Benzo(a)pyrene from Canadian cigarettes and cigarette tobacco. *Am J Public Health* 1992; 82: 1023–24.
- Potts RJ, Newbury CJ, Smith G, Notarianni LJ, Jefferies TM. Sperm chromatin damage associated with male smoking. *Mutat Res* 1999; 423: 103–11.
- Pappas RS, Polzin GM, Watson CH, Ashley L. Cadmium, lead, and thallium in smoke particulate from counterfeit cigarettes compared to authentic US brands. *Food Chem Toxicol* 2007; 45: 202–9.
- Jordan A, Hadfield JA, Lawrence NJ, McGown AT. Tubulin as a target for anti-cancer drugs: agents which interact with the mitotic spindle. *Med Res Rev* 1998; 18: 259–96.
- Gruber I, Just A, Birner M, Löscher A. Effect of female Tobacco smoking on oocyte, zygote and day-3 pre-embryo quality in in-vitro fertilization and embryo transfer program. *Fertil Steril* 2008; 90: 1249–52.
- Benedict JC, Miller KP, Lim TM, Greenfield C, Babus JK, Peterson RE, Flaws JA. Aryl Hydrocarbon receptor regulates growth, but not atresia of mouse preantral and antral follicles. *Biol Reprod* 2003; 68: 1511–17.
- Sun F, Betzendahl I, Shen Y, Cortvrindt R, Smitz J, Eichenlaub-Ritter U. Preantral follicle culture as a novel in vitro assay in reproductive toxicology testing in mammalian oocytes. *Mutagenesis* 2004; 19: 13–25.
- Sharara FI, Beatse SN, Leonardi MR, Navot D, Scott RT. Cigarette smoking accelerates the development of diminished ovarian reserve as evidenced by the clomiphene citrate challenge test. *Fertil Steril* 1994; 62: 257–62.
- Harlow BL, Signorello LB. Factors associated with early menopause. *Maturitas* 2000; 35: 3–9.
- Jick H, Porte J. Relation between smoking and age of natural menopause. Report from the Boston Collaborative Drug Surveillance program, Boston University Medical Center. *Lancet* 1977; 25: 1354–55.
- Neal MS, Hughes EG, Holloway AC, Foster WG. Sidestream smoking is equally as damaging as mainstream smoking on IVF outcomes. *Hum Reprod* 2005; 20: 2531–35.
- Trapp M, Kemeter P, Feichtinger W. Smoking and in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1986; 1: 357–8.
- Waylen AL, Metwally M, Jones GL, Wilkinson AJ, Ledger WL. Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009; 15: 31–44.
- Paszowski T, Clarke RN, Hornstein MD. Smoking induces oxidative stress inside the Graafian follicle. *Hum Reprod* 2002; 17: 921–5.
- Soares SR, Simon C, Remohi J, Pellicer A. Cigarette smoking affects uterine receptiveness. *Hum Reprod* 2007; 22: 543–7.
- Kinney A, Kline J, Kelly A, Reuss ML, Levin B. Smoking, alcohol and caffeine in relation to ovarian age during the reproductive years. *Hum Reprod* 2007; 22: 1175–85.
- Joesbury KA, Edirisinghe WR, Phillips MR, Yovich JL. 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.
- Agarwal A, Said TM. Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility. *Human Reprod Update* 2003; 9: 331–45.
- Pasqualotto FF, Umez F, Salvador M, Borges E, Sobreiro BP, Pasqualotto EB. Effect of cigarette smoking on antioxidant levels and presence of leukocytospermia in infertile men: a prospective study. *Fertil Steril* 2008; 90: 278–83.
- Sun JG, Jurisicova A, Casper RF. Deletion of desoxyribonucleic acid fragmentation in human sperm: correlation with fertilization in vitro. *Biol Reprod* 1997; 56: 602–7.
- Rubes J, Loew X, Moore D, Perreault S, Slott V, Evenson D, et al. Smoking cigarettes is associated with increased sperm disomy in teenage men. *Fertil Steril* 1998; 70: 715–23.
- Shiloh H, Baratz SL, Koifman M, Ishai D, Bidder D, Eimer-Meganzzi Z, Dirnfeld M. The impact of cigarette smoking on zona pellucida thickness of oocytes and embryos prior to transfer into the uterine cavity. *Human Reprod* 2004; 19: 157–9.
- El-Nemr A, Al-Shawaf T, Sabatini L, Wilson C, Lower AM, Grudinkas JG. Effect of smoking on ovarian reserve and ovarian stimulation in in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1998; 13: 2192–8.
- Rosevear S, Holt DW, Lee TD. Smoking and decreased fertilization in vitro. *Lancet* 1992; 340: 1195–6.
- Van Voorhis BJ, Dunn MS, Syrop CH, et al. Effects of smoking on ovulation induction for assisted reproduction techniques. *Fertil Steril* 1992; 58: 981–5.
- Hughes EG, Young Lai EV, Ward SM. Cigarette smoking and outcomes of in-vitro fertilization and embryo transfer: a prospective cohort study. *Hum Reprod* 1992; 7: 358–61.
- Wright SC, Zhong G, Zheng H, Larrick JW. Nicotine inhibition of apoptosis suggests a role in tumor promotion. *FASEB* 1993; 7: 1045–51.
- Fabro S, Sieber SM. Caffeine and nicotine penetrate the pre-implantation blastocyst. *Nature* 1969; 223: 410–11.
- Poppe WA, Peeters R, Daenens P, Ide PS, Van Assche FA. Tobacco smoking and the uterine cervix: cotinine in blood, urine and cervical fluid. *Gynecol Obstet Invest* 1995; 39: 110–4.
- 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.
- Genbacev O, McMaster MT, Lasic J, Nedeljkovic S, Cvetkovic M, Joslin R, Fisher SJ. 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: 459–506.
- Zdravkovic T, Genbacev O, Prakhophol A, Cvetkovic M, Schanz A, McMaster M, Fisher SJ. Nicotine downregulates the L-selectin system that mediates cytotrophoblast emigration from cell columns and attachment to the uterine wall. *Reprod Toxicol* 2006; 22: 69–76.
- Staun-Ram E, Goldman S, Gabarin D, Shalev E. Expression and importance of matrix metalloproteinase 2 and 9 (MMP-2

and -9) in human trophoblast invasion. *Reprod Biol Endocrinol* 2004; 2: 59.

64. Bischof P, Campana A. Molecular mediators of implantation. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; 14: 801–14.

65. Lala PK, Chakroborty C. Factors regulating trophoblast migration and invasiveness: possible derangements contributing to pre-eclampsia and fetal injury. *Placenta* 2003; 24: 575–87.

66. Genbacev O, Bass KE, Joslin RJ, Fisher SJ. Maternal smoking inhibits early human cytotrophoblast differentiation. *Reprod Toxicol* 1995; 9: 245–55.

67. Zhang L, Connor EE, Ghegini N, Shiverick KT. Modulation by benz[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.

68. Boadi WY, Shurth-Swirski R, Barnea ER, Urbach J, Brandes JM, Philo E, Yanni S. Secretion of human chorionic gonadotropin in superfused young placental tissue exposed to cadmium. *Arch Toxicol* 1992; 66: 95–9.

69. Charlesworth JA, Curran JE, Johnson MP, Göring HHH, Dyer TD, Diego VP, Kent Jr JW, Mahaney MC, Almsy L, MacCluer JW, Moses EK, Blangero J. Transcriptomic epidemiology of

smoking: the effect of smoking on gene expression in lymphocytes. *BMC medical Genomics* 2010; 3: 29 online.

70. Armitage AK, Dollery CT, George CF, Houseman TH, Lewis PJ, Turner DM. Absorption and metabolism of nicotine from cigarettes. *Br Med J* 1975; 8: 313–6.

71. Swan GE, Lessov-Schlaggar CN, Bergen AW, He Y, Tyndale RF, Benowitz NL. Genetic and environmental influence on the ratio of 3'hydroxycotinine to cotinine in plasma and urine. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19: 388–98.

72. Lessov-Schlaggar CN, Benowitz NL, Jacob P, Swan GE. Genetic influence on individual differences in nicotine glucuronidation. *Twin Res Hum Genet* 2009; 19: 507–13.

73. Klonhoff-Cohen H, Natarajan L, Marrs R, Yee B. Effects of female and male smoking on success rates of IVF and gamete intra-Fallopian transfer. *Hum Reprod* 2001; 16: 1382–90.

74. Viloria T, Rubio MC, Rodrigo L, Calderon G, Mercader A, Mateu E, Meseguer M, Remohi J, Pellicer A. Smoking habits of parents and male: female ratio in spermatozoa and preimplantation embryos. *Hum Reprod* 2005; 20: 2517–22.

75. Lutterodt MC, Sorensen KP, Larsen KB, Skouby SO, Andersen CY and Byskov AG. The cell number of oogonia 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.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)