

Schilddrüsenerkrankungen und Kinderwunsch

Prof. Dr. med. Markus S. Kupka

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universität München - Innenstadt

Im Zusammenhang mit dem weiblichen Hormonsystem spielt die Schilddrüse bei der sexuellen Entwicklung der Frau, der Fertilität, dem Fehlgeburtsrisiko, der Stillzeit bis hin zu den Veränderungen in den Wechseljahren eine wichtige Rolle.

In diesem Beitrag soll besonders auf den Zusammenhang zwischen einer gestörten Schilddrüsenfunktion und Fragen zum Thema Kinderwunsch eingegangen werden.

In Deutschland sind etwa 1,2–1,5 Mio. Paare ungewollt kinderlos und können ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen, um ihren Wunsch zu erfüllen. Gemäß Weltgesundheitsorganisation WHO ist die sogenannte Sterilität (regelmäßiger, ungeschützter Geschlechtsverkehr führt innerhalb eines Jahres zu keiner Schwangerschaft) eine Krankheit - kein privates Wunschbegehren.

Der limitierendste Faktor bei fast allen Fragen der humanen Reproduktion ist dabei das Alter der Frau bzw. das Alter der Eizellen.

Elisabeth Noelle-Neumann vom Allensbacher Institut für Demoskopie zeigte im Sommer 2007, dass von 3.496 Befragten 40% der Meinung waren, dass erst ab dem 40. Lebensjahr der Frau schwieriger wird schwanger zu werden. Aus medizinischer Sicht ist dies leider eine klare Fehleinschätzung, da bereits statistisch ab 32 bzw. 33 Jahren die Schwangerschaftsraten sinken.

Eine regelrechte Schilddrüsenfunktion gehört dabei zu den Grundvoraussetzungen einer normalen Fertilität. Epidemiologisch treten Schilddrüsenfunktionsstörungen bei Frauen 4- bis 5-mal häufiger als bei Männern auf.

Bereits im Jahre 1840 berichtete Carl Adolph von Basedow in seiner Arbeit zum „Exophthalmus durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle“ über eine Hormonstörung bei drei der sechs von ihm untersuchten Patientinnen mit immunogener Hyperthyreose. Es kam zum Ausbleiben der Monatsblutung. Alle drei Frauen hatten zuvor mindestens ein Kind geboren, so dass damit ein Zusammenhang der Zyklusstörung mit der später eingetretenen Schilddrüsenfunktionsstörung nahe lag.

Sir William Osler berichtete 1892 in seinem Lehrbuch von mehreren Fallberichten des Ausbleibens der Menstruation bei Frauen mit schwerem „Myxödem“, also einer schweren Hypothyreose.

Es wurden aber auch Fragestellungen in entgegengesetzter Richtung bearbeitet - nämlich inwiefern die Gonaden die Funktionsweise der Schilddrüse beeinflussen. Dazu berichtete z.B. Frau Dr. Renate Ross vom Zoologischen Labor der Universität Chicago bereits 1938 über umfangreiche Experimente.

Fertilitätsrelevante Mechanismen der Schilddrüsenfunktionsstörung verlaufen direkt oder indirekt über andere endokrine Funktionen, wie z. B. den Prolaktinstoffwechsel (Milchdrüsen-Hormon). So ist es

verständlich, dass zur Abklärung fertilitätsrelevanter Störungen des Hormonsystems auch andere Parameter wie die Hormone der Nebenniere, des Eierstocks und der Hirnanhangsdrüse gehören.

Auch bei subfertilen Männern kann eine Abklärung der Schilddrüsenfunktionsstörung bei klinischem Verdacht empfohlen werden.

Hypothyreose

Empfohlen wird bei jeder Kinderwunschpatientin zumindest einmalig TSH (Thyreoida-stimulierendes Hormon) zu messen, um zu prüfen, ob sich eine Auffälligkeit zeigt. Der Referenzbereich des basalen TSH liegt dabei zwischen 0,1 und 1,5 mU/l. Der obere Wert ist hierbei "strenger" als der üblicherweise publizierte Wert von 4,0 mU/l.

Dies gilt besonders, wenn Zyklusstörungen bestehen oder eine Hyperprolaktinämie diagnostiziert wurde. Zyklusstörungen sind hierbei nicht nur verlängerte Intervalle > 35 Tage, sondern auch das komplette Ausbleiben der Menstruation (Amenorrhoe) oder die verkürzten Abstände (< 25 Tage). Die vermehrte Sekretion von TRH bei latent oder manifest hypothyreoten Patientinnen ist der stärkste Trigger für eine Prolaktinsekretion.

Über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse wird durch die Ausschüttung von TRH (Thyreotropin-Releasing-Hormon) die Schilddrüsenfunktion reguliert. TRH führt dabei zur Sekretion von hypophysärem TSH, das direkt auf die Schilddrüse wirkt und dort die Aufnahme von Jodid sowie die Synthese und Sekretion von Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) reguliert.

Die Sekretion von T3 führt zu einer Suppression von TSH, niedrige TSH-Spiegel provozieren die Sekretion von TRH.

Da TRH ein relevanter prolaktinstimulierender Faktor ist, kommt es im Falle einer Hypothyreose über diesen Mechanismus zu einer Hyperprolaktinämie. Prolaktin wird nämlich wie TSH ebenfalls vom Hypophysenvorderlappen (Hirnanhangsdrüse) ausgeschüttet.

Eine latente Hypothyreose kann zur sogenannten Lutealphaseninsuffizienz führen, also der unzureichenden Gelbkörperhormonbildung (Progesteron) in der 2. Zyklushälfte.

Ein wichtiger Nebeneffekt der Behandlung der Fertilitätsstörungen latent hypothyreoter Frauen ist die Vermeidung einer manifesten Hypothyreose in der Schwangerschaft und ihrer möglichen deletären Folgen für Mutter und Kind.

Aus dem gleichen Grund sollte eine Jodidsubstitution erfolgen, sie ist nur kontraindiziert bei florider Hyperthyreose oder hohen TSH-Rezeptor-Antikörpern (TRAK).

Erhöhte Thyreozyten-Peroxydase (TPO)-Antikörper sind mit einer erhöhten Abort- und Frühgeburtsrate korreliert, ohne dass eine Kausalität bewiesen oder eine Intervention möglich ist.

Hyperthyreose

Im Gegensatz zur Hypothyreose ist die Überfunktion der Schilddrüse in der Regel durch ein stark supprimiertes TSH ($< 0,1$ mU/l) bei hohem T3 und/oder T4 charakterisiert.

Unter der latenten Hyperthyreose versteht man ein vorliegendes supprimiertes TSH bei laborchemisch sich im Referenzbereich befindlichem T3 und T4.

Klinisch führt auch die Hyperthyreose durch Beeinflussung der Hypophysen-Ovar-Achse zu Zyklusstörungen. Auch hier können seltene Monatsblutungen (Oligomenorrhoe) oder das komplette Ausbleiben der Blutungen die Folge sein.

Insgesamt existieren nur wenige Daten zu Hyperthyreose bei Kinderwunschpatienten. Diagnostisch sollte bei vorliegendem supprimiertem TSH $< 0,1$ mU/l die Patientin nach einer bestehenden Schilddrüsenmedikation gefragt werden.

Nach Ausschluss einer iatrogenen Hyperthyreose (durch Arzneimittel etc.) sind T3, T4, TPO-Antikörper sowie TRAK- und TAK-Antikörper (anti-Thyreoglobulin-Antikörper) zu bestimmen. Außerdem sollte eine Schilddrüsenultraschalluntersuchung durchgeführt werden. Durch Bestimmung der oben genannten Laborparameter werden die wichtigsten Differenzialdiagnosen, die zu der Entstehung einer Hyperthyreose führen können überprüft: autonomes Adenom, Thyreoiditis und Morbus Basedow. Durch die Behandlung der Hyperthyreose können Zyklus und Serummarker wieder normalisiert werden.

Die Frage der Effektivität einer Behandlung der latenten Hyperthyreose hinsichtlich einer Fertilitätsverbesserung ist bislang nur unzureichend geklärt.

Immunogene Schilddrüsenerkrankungen

Vom Eisprung bis zur Einnistung des Embryos in der Gebärmutter Schleimhaut spielen immunologische Faktoren eine bedeutende Rolle. So ist es nicht verwunderlich, dass sogenannte autoimmunologische Prozesse zu wichtigen Störfaktoren werden können.

So tritt beispielsweise die Hashimoto-Thyreoiditis mit 5–10% gehäuft bei Frauen in der reproduktiven Lebensphase auf. In bis zu 20% ist die Gruppe der Kinderwunschpatientinnen sowie die Frauen mit habitueller Abortneigung (wiederholten Fehlgeburten) betroffen.

Zu Beginn der Erkrankung machen einige Hashimoto-Patientinnen eine kurzzeitige Phase der Überfunktion durch. Klinisch imponiert langfristig eine hypothyreotische Stoffwechselsituation, die über die bereits beschriebenen Mechanismen über initial intermittierende, anovulatorische Zyklen (Fehlen des Eisprungs) zu einer relevanten Infertilität oder habituellen Abortneigung führen kann. Die genauen biochemischen Mechanismen sind bislang ungeklärt.

Diagnostisch ist der Nachweis von TPO-Antikörpern > 120 U/ml wegweisend.

Therapeutisch sollte die Patientin eine L-Thyroxin-Substitutionstherapie erhalten. Vegetative Symptome können durch den Einsatz von sogenannten α -Blockern gebessert werden, wobei die Mitbetreuung durch einen endokrinologisch kundigen Internisten empfohlen wird.

Ebenfalls auszuschließen ist das autonome Adenom. T3 und T4 sind dabei als Zeichen der hyperthyreotischen Stoffwechsellage erhöht bei gleichzeitiger Negativität der Antikörpertiter.

Nach szintigraphischer Bestätigung der Diagnose wird in der Regel eine thyreostatische Therapie eingeleitet.

Schließlich sollte ein Morbus Basedow ausgeschlossen werden. Diese im englischen „graves disease“ genannte Erkrankung ist durch positive TRAK- und TAK-Antikörper nachweisbar. Neben einer thyreostatischen Therapie können α -Blocker die vegetativen Symptome lindern. Auch hier ist die internistische Mitbetreuung dringend zu empfehlen.

Trotz zahlreicher Regelwerke innerhalb der deutschen Reproduktionsmedizin (z.B. das Gesetz zum Schutz von Embryonen von 1990 oder die Muster-Richtlinie zur Durchführung der assistierten Reproduktion der Bundesärztekammer – Novelle 2006) ist die Bestimmung von Schilddrüsen-Parametern vor dem Beginn einer reproduktionsmedizinischen Behandlung nicht festgelegt. Hier bleibt zu hoffen, dass dies - ähnlich wie bei den Mutterschaftsrichtlinien - bald geschieht.