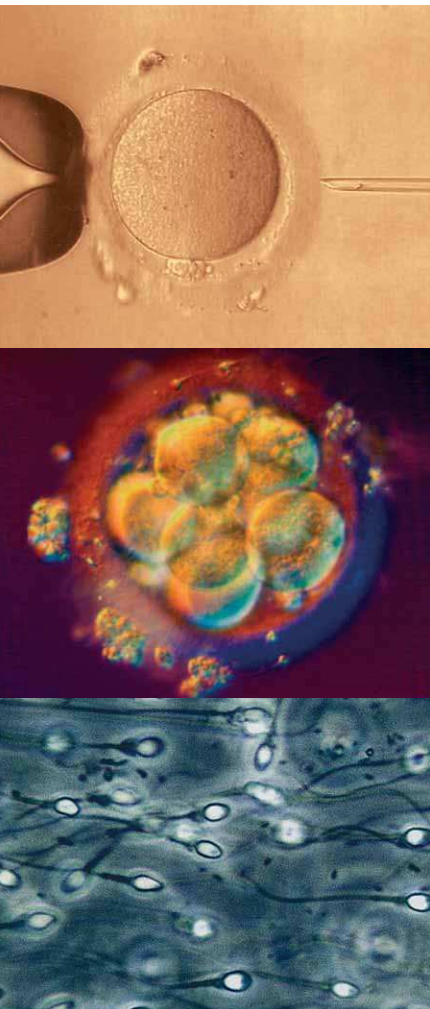


Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

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



Autoimmunthyreopathie und Kinderwunschbehandlung – Überlegungen zu einem empirischen Behandlungskonzept

Bals-Pratsch M, Reichel S, Seifert B, Zietz B

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2005; 2 (2), 90-95

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DIR, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

Autoimmunthyreopathie und Kinderwunschbehandlung – Überlegungen zu einem empirischen Behandlungskonzept

M. Bals-Pratsch, B. Zietz, S. Reichel, B. Seifert

Es ist bekannt, daß Autoimmunerkrankungen den Erfolg der In vitro-Fertilisation (IVF) negativ beeinflussen. In diesem Zusammenhang wird in zahlreichen Studien auf eine verminderte Schwangerschaftsrate und erhöhte Abortrate bei Nachweis von Schilddrüsenautoantikörpern hingewiesen. Die Autoimmunthyreopathie vom Typ Hashimoto als häufigste Autoimmunthyreopathie geht oft mit latenten oder manifesten Hypothyreosen einher. Möglicherweise können die negativen Folgen der Autoimmunthyreopathie auf die reproduktive Funktion sehr effektiv behandelt werden, wenn die Schilddrüsenerkrankung als Autoimmunerkrankung betrachtet und parallel zur IVF-Behandlung neben einer Schilddrüsenhormongabe auch eine antiphlogistisch-immunsuppressive und antikoagulatorische Behandlung mit Prednisolon und Heparin begonnen wird. Erste Untersuchungsergebnisse zeigen, daß durch diese Kombinationsbehandlung der immunologische Infertilitätsfaktor bei der Autoimmunthyreopathie erfolgreich therapiert werden kann. Allerdings ist diese Therapie bisher empirisch und muß gegen die möglichen Nebenwirkungen abgewogen werden. In der Zukunft müssen kontrollierte Studien die Wirksamkeit der medikamentösen Begleitbehandlung bei einer Autoimmunthyreopathie im Rahmen der IVF nachweisen.

Schlüsselwörter: Autoimmunthyreopathie, Kinderwunschbehandlung, Hashimoto-Thyreoiditis

Autoimmune Thyroiditis and Fertility Services – Consideration for an Empirical Treatment-Concept. As it is widely known, autoimmune diseases may affect in vitro fertilisation (IVF). In this context, numerous studies point out a decreased pregnancy-rate and increased abortion-rate, if thyroid-autoantibodies can be proved. Hashimoto's thyroiditis as the most frequent autoimmune thyroiditis, often comes along with mild or manifest hypothyroidism. Possibly, the negative results of the autoimmune thyroiditis towards the reproductive function can be treated effectively, when thyroid disorder is treated as an autoimmune disease and besides a thyroid hormone treatment also an antiphlogistic-immunosuppressive and anticoagulation treatment with prednisolone and heparin has been started in parallel with IVF-treatment. As first results show, by this combination the immunological infertility factor in autoimmune thyroiditis can be treated successfully. Certainly, this therapy so far is empirical and has to be evaluated. Future controlled studies have to prove the effectiveness of medical treatment of autoimmune thyroiditis within IVF. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2005; 2 (2): 90–5.

Key words: autoimmune thyroiditis, fertility services, Hashimoto's thyroiditis

Pubertät, Schwangerschaft und Klimakterium sind physiologischerweise durch eine unterschiedlich hohe Produktion von Schilddrüsenhormonen gekennzeichnet. Daneben gelten Pubertät, Gravidität und Laktation sowie das Alter als Manifestationsgipfel für eine Strumaentwicklung, von der Frauen häufiger als Männer betroffen sind. Die Hashimoto-Thyreoiditis ist die häufigste Autoimmunthyreopathie. Diese wird überwiegend bei Frauen diagnostiziert. Die endokrinen Organe werden hypothalamisch-hypophysär-glandulär gesteuert und zeigen vielfältige Interaktionen mit dem Immunsystem und dem zentralen Nervensystem, aber auch untereinander. Insbesondere betreffen diese Hypothalamus, Hypophyse, Ovar, Schilddrüse und Nebenniere. Es ist bekannt, daß Schilddrüsenfunktionsstörungen die Ovarialfunktion und damit die Fertilität beeinflussen. So ist die Vermutung naheliegend, daß auch die funktionelle Infertilität durch Schilddrüsenerkrankungen mitbedingt sein kann.

Die höhere Prävalenz von Autoimmunthyreopathien bei der Frau wird durch geschlechtsspezifische Unterschiede der Immunantwort bedingt. So wird sogar ein direkter Einfluß der Geschlechtschromosomen X oder Y postuliert [1]. Andererseits nimmt man an, daß die Sexualhormone für die Geschlechtsunterschiede bei der Schilddrüsen-Autoimmunantwort mit verantwortlich sind. Der Grad

der Immunsuppression im Verlauf einer Schwangerschaft beeinflusst den klinischen Verlauf von Autoimmunthyreopathien. Im Schwangerschaftsverlauf kommt es typischerweise zu einer Verbesserung der Schilddrüsenfunktion, auf die eine erneute Verschlechterung *post partum* folgt. Dieses immunologische „Rebound“-Phänomen liegt wahrscheinlich auch der postpartalen Schilddrüsen-dysfunktion bei genetisch prädisponierten, ansonsten gesunden Frauen zugrunde („Postpartum-Thyreoiditis“).

Die Hypothyreose und seltener die Hyperthyreose als Folge einer Autoimmunthyreopathie können zu Zyklusstörungen, Anovulation und Infertilität führen. Ebenso können mütterliche Hyper- oder Hypothyreosen den Ausgang einer Schwangerschaft durch erhöhte Fehlgeburtenraten, mütterliche Komplikationen und kongenitale Fehlbildungen beeinflussen. Die unbehandelte mütterliche Hypothyreose bei der Autoimmunopathie vom Typ Hashimoto kann die neurologische Entwicklung des Feten durch ein vermindertes Thyroxinangebot in der Schwangerschaft beeinträchtigen [2]. Darüber hinaus können beim Feten oder Neugeborenen Hyperthyreosen durch die transplazentare Passage mütterlicher Schilddrüsenautoantikörper (im wesentlichen TSH-Rezeptorantikörper) das Wachstum und die neuropsychologische Entwicklung stören (Abb. 1).

Die Struma ist grundsätzlich als Symptom einer Schilddrüsenerkrankung anzusehen. Daneben gibt es aber auch physiologische Ursachen für die Zunahme des Schilddrüsenvolumens. So fördern Östrogene die hypophysäre TSH-Sekretion und damit die Größenzunahme des Schilddrüsenvolumens. Dieses wurde in *In vitro*-Untersuchungen an Hypophysenzellkulturen gezeigt [3]. Im

Eingegangen 07.11.2004; akzeptiert nach Revision 04.05.2005

Aus dem Zentrum für Gyn. Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Humangenetik, Regensburg

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Dr. med. Monika Bals-Pratsch, Zentrum für Gyn. Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Humangenetik, D-93047 Regensburg, Hemauerstraße 1; E-Mail: pdbalspratsch@aol.com

Zyklusverlauf nimmt das Schilddrüsenvolumen physiologisch zu und ist daher in der Lutealphase größer als in der Follikelphase [4]. Bei prämenopausalen Frauen geht der Östrogenabfall nach Ovarektomie mit einem verminderten TSH-Anstieg nach TRH-Stimulation einher. Die verminderte Stimulierbarkeit von TSH wird durch eine Östrogensubstitution wieder normalisiert [5]. In diesem Zusammenhang kann die Zunahme des Schilddrüsenvolumens während der Gravidität auch als Ausdruck eines physiologischen Anpassungsvorgangs gesehen werden [6]. Hauptursache bleibt jedoch der Jodmangel.

Infertile Frauen haben häufig eine Störung der bekannten zyklischen Veränderungen des Schilddrüsenvolumens durch eine pathologische Zyklusfunktion mit den gestörten zyklischen Schwankungen der Östrogenproduktion. Darüber hinaus zeigen viele Sterilitätspatientinnen einen Nikotinabusus, der als ein weiterer Risikofaktor für die Strumaentwicklung angesehen wird [7]. So überrascht es nicht, daß die Inzidenz der Struma bei infertilen gegenüber fertilen Frauen bei 52 % vs. 32 % lag [8]. Der Anteil an sono-morphologischen Auffälligkeiten wie Zysten, Knoten oder Echoarmut war dabei allerdings mit ca. 30 % nicht unterschiedlich.

Labordiagnostik der Hypothyreose

Die Autoimmunthyreopathie vom Typ Hashimoto geht langfristig meist mit der Entwicklung einer Hypothyreose einher. Die moderne Labordiagnostik erlaubt eine zuverlässige Diagnostik von Schilddrüsenfunktionsstörungen. Allein mit der TSH-Bestimmung kann bei Verwendung hochsensitiver ELISAs (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) die Euthyreose sicher bewiesen werden, wenn der Wert im mittleren Normbereich liegt. Der Nachweis einer latenten oder manifesten Schilddrüsenfunktionsstörung sollte eine diagnostische Abklärung mittels Schilddrüsen-sonographie und ggf. Schilddrüsenszintigraphie bzw. Bestimmung der Schilddrüsenautoantikörper (TPO-Antikörper) zur Folge haben.

Der heute gängige Referenzbereich für TSH liegt meist bei 0,4–4,0 mIU/l. Damit liegt der obere Grenzwert höher, als es die Gauß'sche Verteilung erwarten ließe. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen könnte in der Rekrutierung des Normalkollektivs und der möglichen Miterfassung von Patienten mit okkulten Autoimmunthyreopathien und noch normaler Schilddrüsenfunktion liegen. Die US-amerikanische National Academy of Clinical Biochemistry empfiehlt daher einen an der oberen Grenze korrigierten TSH-Normbereich von 2,5 mIU/l [9]. Da wir in Deutschland jedoch im Vergleich zu den Verhältnissen in Amerika noch von einer niedrigeren Prävalenz von Autoimmunthyreopathien und einer höheren von Autonomen ausgehen müssen, können diese neuen amerikanischen Grenzwerte nur mit Einschränkungen auf Deutschland übertragen werden. Außerhalb des

derzeit noch gültigen Referenzbereiches von 0,4–4,0 mIU/l sind Bestimmungen der freien Hormone Trijodthyronin (fT3) und ergänzend Tetrajodthyronin (fT4) notwendig, um manifeste Schilddrüsenfunktionsstörungen von latenten Schilddrüsenfunktionsstörungen zu unterscheiden (Abb. 2). Im „Graubereich“ zwischen 2,5 mIU/l und 4 mIU/l ist vor allem bei jungen Frauen eine Bestimmung der TPO-Antikörper angezeigt.

Latente Hypothyreose

Ist der TSH-Wert erhöht und gleichzeitig der Wert für fT3 normal bei normalem oder vermindertem Wert für fT4, liegt eine latente Hypothyreose vor. Richtet man sich nach den aktuellen Empfehlungen der US-amerikanischen National Academy of Clinical Biochemistry, so sollte eine latente Hypothyreose bereits ab einem TSH-Wert > 2,5 mIU/l diagnostiziert werden [10].

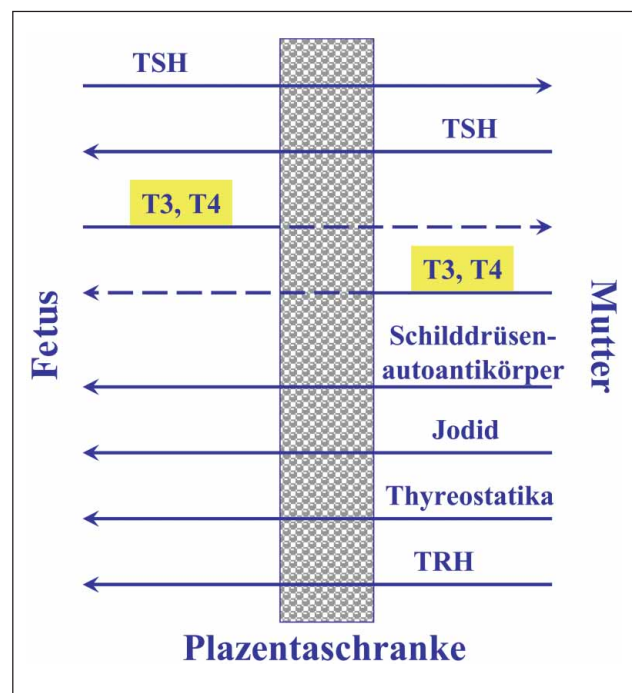


Abbildung 1: Interaktion Schilddrüsenfunktion Fetus und Mutter: ungehinderte (durchgezogene Linie) und eingeschränkte Plazentapassage (gestrichelte Linie)

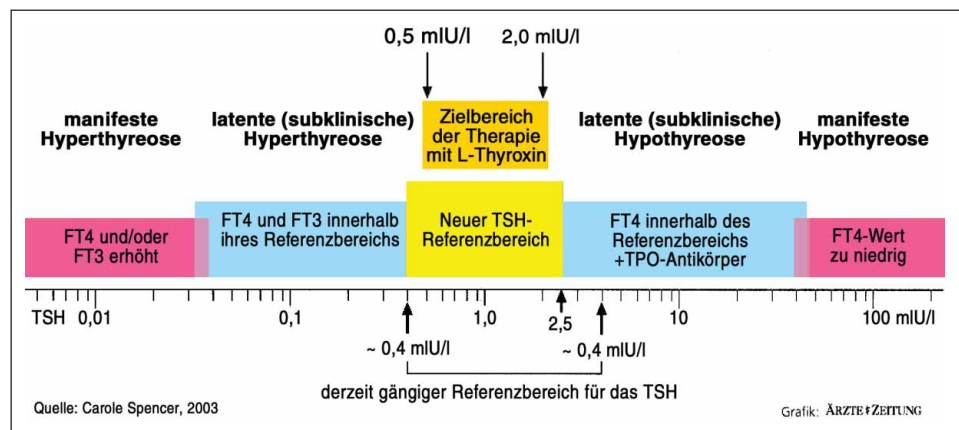


Abbildung 2: Bisheriger TSH-Normbereich und „neuer“ TSH-Referenzbereich. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der Ärzte Zeitungs Verlags GmbH: Ärzte Zeitung, 17.11.2003.

Noch vor 10–15 Jahren wurden im deutschsprachigen Raum bei Infertilität die Schilddrüsendiagnostik und auch -therapie meist allein von Gynäkologen durchgeführt. Die Diagnostik beschränkte sich dabei auf die Bestimmung von TSH (Thyreoida-stimulierendes Hormon) sowie der peripheren Schilddrüsenhormone. Damals wurde auch der TRH- (Thyreotropin-Releasing-Hormon) Test regelmäßig durchgeführt, der heutzutage kaum noch klinische Bedeutung besitzt. Bei überschießendem TSH-Anstieg wurde die sogenannte subklinische oder latente Hypothyreose als mögliche Sterilitätsursache entsprechend eigener „gynäkologisch-endokrinologischer“ Grenzwerte diagnostiziert. Diese Grenzwerte beruhten auf wenigen, nicht beweiskräftigen Studien, in der die niedrigdosierte Schilddrüsenhormon-Behandlung der latenten Hypothyreose zu vermehrten Spontankonzeptionen führte [11–14]. Die Schilddrüsenhormontherapie wurde in der Regel ohne eine morphologische Diagnostik mittels Schilddrüsenultraschall begonnen, und dann meist über Jahre unkontrolliert und damit nicht immer zum Wohl der Patientinnen weitergeführt. Die latente Hypothyreose allein kann nicht als Sterilitätsfaktor angesehen werden [15]. Selbstverständlich haben auch bei latenten Hypothyreosen die internistischen Standards und Leitlinien Geltung, die zur weiteren Diagnostik und ggf. auch zur Behandlung mit Levothyroxin (T4) führen. Bei positiven Schilddrüsenautoantikörpern (v. a. Schilddrüsen-Peroxidase [TPO-AK], weniger Thyreoglobulinantikörper) und sonographischem Hinweis für eine Autoimmunthyreopathie ist die rechtzeitige, niedrigdosierte T4-Gabe mit 50 µg pro Tag zu beginnen. Zielwert der Einstellung mit T4 ist ein TSH-Wert im niedrignormalen Bereich von 0,5–1,5 mIU/l. Damit kann oft eine Verlangsamung des Autoimmunprozesses erreicht werden. In Abbildung 3 sind die Empfehlungen für das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei latenter Hypothyreose schematisch dargestellt. In der Schwangerschaft sollte Levothyroxin in Kombination mit Jodid gegeben werden, um einer Jodmangelsituation – auch beim Feten – vorzubeugen. Außerhalb der Schwangerschaft sollte bei der Substitutionstherapie der Autoimmunthyreopathie auf eine zusätzliche Jodidgabe verzichtet werden, da eine mögliche negative Beeinträchtigung des Autoimmunprozesses durch Jodid nicht ausgeschlossen werden kann. In der

Literatur finden sich hierfür jedoch keine sicheren Beweise, abgesehen von tierexperimentellen Untersuchungen [16].

Autoimmunthyreopathie

Klinisch relevant ist in erster Linie die chronische Verlaufsform der Autoimmunthyreopathie vom Typ Hashimoto mit nachweisbaren Schilddrüsenautoantikörpern in über 90 % der Fälle. Diese TPO-Antikörper zeigen eine Altersabhängigkeit mit höherer Inzidenz bei postmenopausalen Frauen. In einer in Deutschland durchgeführten Studie mit 4310 Teilnehmern im Alter von 20–79 Jahren fanden sich bei 7 % der Untersuchten TPO-Antikörper, bei 4,1 % oberhalb einer Konzentration von 200 IU/ml [17]. Pathohistologisch zeigt die Autoimmunthyreopathie vom Typ Hashimoto eine ausgeprägte lymphozytäre Infiltration. Im klinischen Verlauf sind die Patienten, abgesehen von der Hypothyreoseentwicklung, meist beschwerdefrei.

Klinisch relevant ist weiterhin die symptomatische Verlaufsform des Morbus Basedow mit einem Manifestationsgipfel im dritten bis vierten Lebensjahrzehnt. Die klinischen Symptome Tachykardie, Exophthalmus und Struma werden historisch als Bezeichnung „Merseburger-Trias“ bezeichnet. Die Hyperthyreose beim Morbus Basedow wird durch die Interaktion von zirkulierenden TSH-Rezeptor-Antikörpern (früher TRAK) mit dem TSH-Rezeptor bedingt, wodurch die TSH-Wirkung nachgeahmt wird.

Als auslösende Faktoren sowohl für die Hashimoto-Thyreoiditis als auch den Morbus Basedow werden immungenetische (HLA-System), hormonelle, psychosoziale (Stress) und Umweltfaktoren wie immunstimulierende Effekte von Jod, Nikotin sowie bakterielle oder virale Infektionen angesehen. So ist die atrophische Verlaufsform der Thyreoiditis vom Typ Hashimoto mit HLA-DR 3 assoziiert [18]. Auch eine Hashimoto-Thyreoiditis kann im Einzelfall initial mit einer Hyperthyreose-Symptomatik einhergehen. Die Differentialdiagnose zwischen einer Autoimmunthyreopathie vom Typ Hashimoto und einem Morbus Basedow kann jedoch meist durch den Krank-

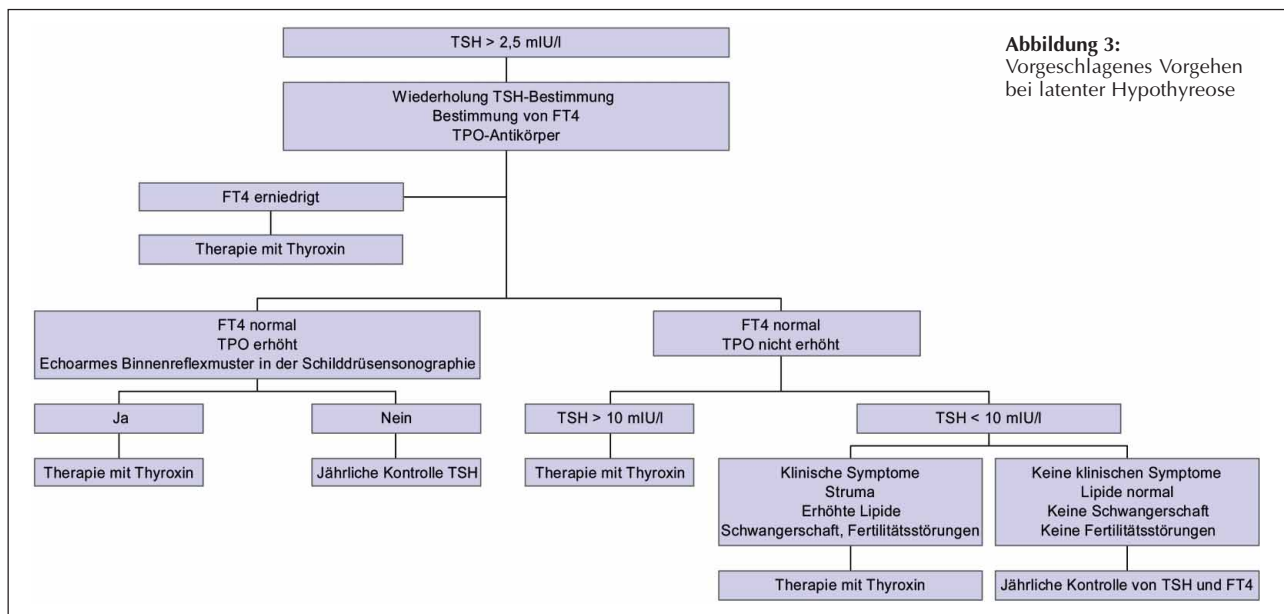


Abbildung 3:
Vorgeschlagenes Vorgehen
bei latenter Hypothyreose

heitsverlauf und Bestimmung der Schilddrüsenautoantikörper (TPO-Antikörper, TSH-Rezeptor-Antikörper) gestellt werden. Nur in seltenen Fällen (z. B. bei mit initialer Hyperthyreose einhergehender Autoimmunthyreopathie vom Typ Hashimoto) kann eine Feinnadelpunktion zur zytologischen Untersuchung (vermehrter Nachweis von Lymphozyten) sinnvoll sein.

Die Diagnose einer Autoimmunthyreopathie ist insbesondere für die Frauen, die ihre Familienplanung noch nicht abgeschlossen haben, von weitreichender Bedeutung. Diese Frauen haben ein 5%iges Risiko pro Jahr für die Entwicklung einer Hypothyreose. Daneben besteht ein erhöhtes Risiko für einen Morbus Addison, einen Diabetes mellitus Typ I, einen Hypogonadismus [19] und eine Vitiligo sowie ein 40%iges Risiko für die Entwicklung einer Postpartum-Thyreoiditis. Auch ein erhöhtes Risiko für Wochenbettdepressionen ist bekannt. Ferner besteht ein erhöhtes Abortrisiko sowie für die geborenen Kinder das Risiko einer eingeschränkten Intelligenz [2, 20]. Diese schwerwiegenden Probleme sind Folge der klinisch unbemerkt verlaufenden Hypothyreoseentwicklung der Schilddrüsenautoantikörper-positiven Schwangeren [21]. Daher sollte die Kenntnis positiver Schilddrüsenautoantikörper bei einer Schwangeren zur regelmäßigen Kontrolle der Schilddrüsenhormone und zur Einleitung bzw. Dosisanpassung einer Substitution mit Levothyroxin und Jodid führen.

Abortrisiko und Autoimmunthyreopathie

Der Zusammenhang zwischen dem Nachweis von Schilddrüsenautoantikörpern und gehäuften Fehlgeburten wurde in der Vergangenheit beschrieben und intensiv untersucht [22]. In den meisten Studien wird eine positive Korrelation zwischen der Höhe des Schilddrüsenautoantikörpertiters und dem Abortgeschehen berichtet. Es sind aber keine beweisenden, kontrollierten und randomisierten Daten publiziert, die diesen Sachverhalt überprüft und bewiesen hätten. So berichten Poppe et al. [23] über eine hohe ART-Schwangerschaftsrate bei Frauen mit Schilddrüsenautoantikörpern. Aber die Fehlgeburtenrate war mit 53 % im Vergleich zu 23 % bei den Frauen ohne Schilddrüsenautoantikörper signifikant erhöht. Im Gegensatz dazu berichten andere Autoren sowohl über eine reduzierte Schwangerschaftsrate als auch, wie schon aus früheren Untersuchungen bekannt, über eine erhöhte Abortrate [24]. Die Arbeitsgruppe von Poppe et al. [23] gibt zwei Theorien für die hohe Abortrate an: eine immunologische Ursache oder eine sich im ART-Zyklus entwickelnde Schilddrüsenunterfunktion durch den estrogenbedingten Anstieg des Thyroxin-bindenden Globulins mit resultierender Abnahme des freien Thyroxins. Auch Stagnaro-Green et al. [25] und Lejeune et al. [26] berichten bei euthyreoten Frauen mit Schilddrüsenautoantikörpern ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten. Außerdem wurden Schilddrüsenautoantikörper bei Frauen mit anamnestisch bekannter habitueller Abortneigung vermehrt nachgewiesen [27–29]. Zusammenfassend können Schilddrüsenautoantikörper somit als Hinweis für ein Abortrisiko gewertet werden.

Behandlungsmöglichkeiten der Autoimmunthyreopathie bei Kinderwunschbehandlung

Die Literaturrecherche zeigt, daß die IVF-Behandlungen bei Nachweis von Schilddrüsenautoantikörpern mit geringeren Schwangerschaftsraten einhergehen [30–33].

Immunologisch muß der Embryo als ein haploides Allotransplantat angesehen werden. Das mütterliche Immunsystem muß für dieses spezifische Toleranzmechanismen aufbauen, damit der Embryo vor einer „Abstoßung“ geschützt ist. Störungen des Immunsystems wie bei der Autoimmunthyreopathie sind ein Risikofaktor für habituelle Abortneigung und Infertilität. Als Gründe für die Abortneigung werden immunologisch bedingte vasculäre Faktoren mit nachfolgenden Perfusionsstörungen sowie immunologische Einflüsse am Endometrium diskutiert. Oft findet sich bei floriden Autoimmunthyreopathien ein erhöhter Anteil natürlicher Killerzellen sowie eine erhöhte Expression präinflammatorischer TH1-Zytokine [34].

Neuerdings wird ein neuer Therapieansatz im Rahmen der *In-vitro*-Fertilisation vorgeschlagen, der nicht allein auf die Substitution der latenten oder bereits manifesten Hypothyreose bei einer Autoimmunthyreopathie abzielt, sondern die Behandlung der zugrundeliegenden Autoimmunerkrankung einbezieht. Es ist unklar, ob Schilddrüsenautoantikörper ursächlich für eine Aktivierung des Immunsystems mit negativem Einfluß auf das fetale Allograft oder lediglich ein Marker für eine pathologische Aktivierung des Immunsystems mit gestörter T-Lymphozytenfunktion sind [35]. Zytotoxische T-Zellen und/oder natürliche Killerzellen könnten eine bedeutende Rolle spielen. So konnte eine spezifische T-Zellproliferation gegenüber bestimmten Sequenzen des Thyreoperoxidase-moleküls gezeigt werden [36]. Eine erhöhte Aktivität der natürlichen Killerzellen ist bei der Thyreoiditis vom Typ Hashimoto beschrieben [37].

Ein immunologischer Therapieansatz im Rahmen der *In-vitro*-Fertilisation soll eine Verbesserung der Implantations- und Entwicklungsbedingungen für transferierte Embryonen schaffen. Vorstellung ist dabei, die prädominante TH1-Immunitätslage zu beeinflussen. Diese ist insbesondere durch die Sekretion der präinflammatorischen Zytokine IL2 und INF γ gekennzeichnet. Durch eine Verminderung der Entzündungsaktivität der Schilddrüse ist oft auch eine Normalisierung des Anteils der natürlichen Killerzellen möglich. Dieses müßte mit einer Verbesserung der Implantationschancen einhergehen. Es ist bekannt, daß bei IVF-Implantationsversagen sowohl die Anzahl als auch die Aktivität der natürlichen Killerzellen bzw. das Profil der Zytokine im Endometrium verändert sind [38]. Ein Zusammenhang zwischen der Autoimmunthyreopathie und der veränderten endometrialen Immunsituation wurde jedoch bisher nicht untersucht.

Im Rahmen des neuen immunologischen Therapiekonzeptes ist das Ziel der Schilddrüsenhormonsubstitution bei einer Autoimmunthyreopathie die Substitution einer latenten oder manifesten Hypothyreose. Es scheint fraglich, ob damit auch in gewissem Umfang eine positive Beeinflussung des aktivierten Immunsystems möglich ist. Dieses müßte an einer Erniedrigung des Schilddrüsenautoantikörpertiters (TPO, Thyreoglobulin) sowie an der Verbesserung bzw. idealerweise an einer Normalisierung der zellulären Immunsituation mit Senkung des Gesamt-B-Lymphozytenanteils bzw. der aktivierten B-Lymphozyten CD19/CD5, an einem Ausgleich des T4/T8-Index und einer Senkung des Anteils natürlicher Killer (NK)-Zellen ablesbar sein. Hierzu gibt es jedoch derzeit noch keine Daten.

Eine zweite Möglichkeit der Verbesserung der Autoimmunerkrankung besteht generell in der Gabe von steroid-

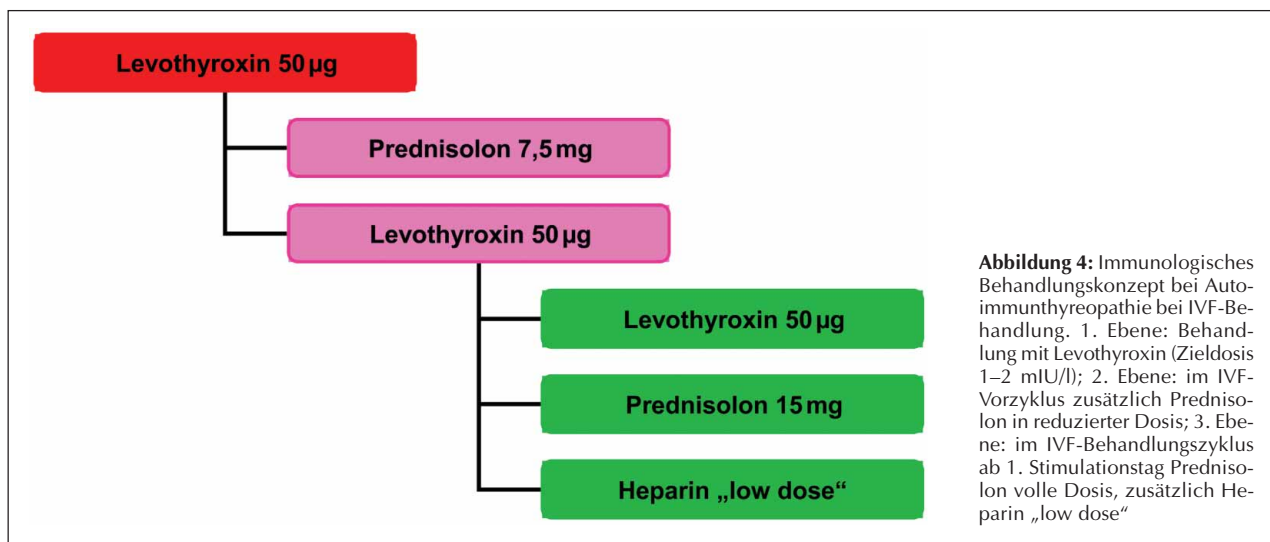


Abbildung 4: Immunologisches Behandlungskonzept bei Autoimmunthyreopathie bei IVF-Behandlung. 1. Ebene: Behandlung mit Levothyroxin (Zieldosis 1–2 mIU/l); 2. Ebene: im IVF-Vorzyklus zusätzlich Prednisolon in reduzierter Dosis; 3. Ebene: im IVF-Behandlungszyklus ab 1. Stimulationstag Prednisolon volle Dosis, zusätzlich Heparin „low dose“

dalen Immunsuppressiva wie Prednisolon durch Hemmung der zellulären Immunantwort oder auch in der Gabe von Immunglobulinen zur Neutralisierung der organ-spezifischen Antikörper bzw. zur Blockierung der Aktivität natürlicher Killerzellen [39–41]. Die Autoren berichten übereinstimmend über höhere Implantationsraten und führen diesen Therapieerfolg auf den antiinflammatorischen Prednisolon-Effekt über die Reduktion der NK-Zellen zurück. Inwieweit auch eine Immuntherapie mit Leukozytenultrafiltraten mit der Indikation einer Immunpathogenese bei IVF-Implantationsversagern und Autoimmunthyreopathie vom Typ Hashimoto erfolgversprechend sein kann, wird Gegenstand weiterer klinischer Forschung sein.

Eine dritte Behandlungsoption ist die Optimierung der Perfusion des Endometriums mit Aspirin und Heparin [39, 42]. Diese Therapie ist aber rein empirisch und muß gegen die möglichen, wenn auch seltenen Nebenwirkungen wie dem Risiko der Blutungskomplikationen abgewogen werden. Die therapeutischen Wirkungen scheinen nicht ausschließlich im antikoagulatorischen Effekt mit verbesserter Perfusion zu liegen, sondern auch in der positiven Beeinflussung der Adhäsion von Blastozysten und Endometrium mit nachfolgender Invasion [43].

Dieses kombinierte Behandlungskonzept mit L-Thyroxin, Prednisolon und Heparin ggf. in Kombination mit ASS ist empirisch und wird aus immunologischer Sicht vielfach im Bereich der assistierten Fertilisation empfohlen und praktiziert (Abb. 4). Es entspricht aber nicht den „Evidence based medicine“-Kriterien, sondern beruht auf klinischen Erfahrungen. Eigene Erfahrungen in fast 300 IVF-Zyklen bei Patientinnen mit Autoimmunthyreopathie zeigten überraschenderweise sogar eine ca. 10 % höhere Schwangerschaftsrate gegenüber den IVF-Patientinnen ohne Autoimmunthyreopathie.

Literatur:

- Chiovato L, Lapi P, Fiore E, Tonacchera M, Pinchera A. Thyroid autoimmunity and female gender. *J Endocrinol Invest* 1993; 16: 384–91.
- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O’Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549–55.

- De Lean A, Ferland L, Drouin J, Kelly PA, Labrie F. Modulation of pituitary thyrotropin-releasing hormone receptor levels by estrogens and thyroid hormones. *Endocrinology* 1977; 100: 1496–504.
- Hegedüs L, Karstrup S, Rasmussen N. Evidence of cyclic alterations of thyroid size during the menstrual cycle in healthy women. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 142–5.
- De Leo V, D’Antona D, Lanzetta D. Thyrotropin secretion before and after ovariectomy in premenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 1993; 7: 279–83.
- Rasmussen NG, Hornnes PJ, H/Eier-Madsen M, Feldt-Rasmussen U, Hegedüs L. Thyroid size and function in healthy pregnant women with thyroid autoantibodies. Relation to development of postpartum thyroiditis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990; 123: 395–401.
- Ericsson UB, Lindgärde F. Effects of cigarette smoking on thyroid function and the prevalence of goitre, thyrotoxicosis and autoimmune thyroiditis. *J Intern Med* 1991; 229: 67–71.
- Bals-Pratsch M, Schober O, Hanker JP, de Geyter C, Schneider HP. Schilddrüsenfunktionsstörungen und Sterilität der Frau. *Zentralbl Gynakol* 1993; 115: 18–23.
- Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58: 138–40.
- Hollowell JG, Lafranchi S, Smallridge RC, Spong CY, Haddow JF, Boyle CA. 2004 where do we go from here? – Summary of working group discussion on thyroid function and gestational outcomes. *Thyroid* 2005; 15: 72–6.
- Bohnet HG, Fiedler K, Leidenberger FA. Subclinical hypothyroidism and infertility. *Lancet* 1981; 2: 1278.
- Gerhard I, Eggert-Kruse W, Merzoug K, Klinga K, Runnebaum B. Thyrotropin-releasing hormone (TRH) and metoclopramide testing in infertile women. *Gynecol Endocrinol* 1991; 5: 15–32.
- Bispink L, Brandle W, Lindner C, Bettendorf G. Preclinical hypothyroidism and disorders of ovarian function. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1989; 49: 881–8.
- Vierhapper H. Assessment of thyroid gland function in unwanted infertility – indications for TRH test and clinical impact from the viewpoint of the endocrinologist. *Acta Med Austriaca* 1997; 24: 133–5.
- Bals-Pratsch M, De Geyter C, Muller T, Frieling U, Lerchl A, Pirke KM, Hanker JP, Becker-Carus C, Nieschlag E. Episodic variations of prolactin, thyroid-stimulating hormone, luteinizing hormone, melatonin and cortisol in infertile women with subclinical hypothyroidism. *Hum Reprod* 1997; 12: 896–904.
- Ruwhof C, Drexhage HA. Iodine and thyroid autoimmune disease in animal models. *Thyroid* 2001; 11: 427–36.
- Volzke H, Ludemann J, Robinson DM, Spieker KW, Schwahn C, Kramer A, John U, Meng W. The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. *Thyroid* 2003; 13: 803–10.
- Mizukami Y, Michigishi T, Hashimoto T, Tonami N, Hisada K, Matsubara F, Takazakura E. Silent thyroiditis: a histologic and immunohistochemical study. *Hum Pathol* 1988; 19: 423–31.
- Forges T, Monnier-Barbarino P, Faure GC, Bene MC. Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 163–75.

20. Poppe K, Glinoe D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 149–61.
21. Glinoe D, Riahi M, Grun JP, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 197–204.
22. Matalon ST, Blanck M, Ornoy A, Schoenfeld Y. The association between anti-thyroid antibodies and pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2001; 45: 72–7.
23. Poppe K, Glinoe D, Tournaye H, Devroey P, Steirteghem van A, Kaufmann L, Velkeniers B. Assisted reproduction and thyroid autoimmunity: an unfortunate combination? *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4149–52.
24. De Carolis C, Greco E, Guarino M, Perricone C, Dal Lago A, Giacomelli R, Fontana L, Perricone R. Anti-thyroid antibodies and antiphospholipid syndrome: evidence of reduced fecundity and poor pregnancy outcome in recurrent spontaneous aborters. *Am J Reprod Immunol* 2004; 52: 263–6.
25. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, el-Harazy E, Alvarez-Marfany M, Davies TF. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid antibodies. *J Am Med Assoc* 1990; 264: 1422–5.
26. Lejeune B, Grun JP, de Nayer P, Servais G, Glinoe D. Antithyroid antibodies underlying thyroid abnormalities and miscarriage or pregnancy induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 669–72.
27. Bussen S, Steck T. Thyroid autoantibodies in euthyroid non-pregnant women with recurrent spontaneous abortions. *Hum Reprod* 1995; 10: 2938–40.
28. Kutteh WH, Yetman DL, Carr AC, Beck LA, Scott RT Jr. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril* 1999; 71: 843–8.
29. Pratt D, Novotny M, Kaberlein G, Dudkiewicz A, Gleicher N. Antithyroid antibodies and the association with non-organ-specific antibodies in recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 837–41.
30. Geva E, Amit A, Lerner-Geva L, Azem F, Yovel I, Lessing JB. Autoimmune disorders: another possible cause for in-vitro fertilization and embryo transfer failure. *Hum Reprod* 1995; 10: 2560–3.
31. Geva E, Lessing JB, Lerner-Geva L, Azem F, Yovel I, Amit A. The presence of antithyroid antibodies in euthyroid patients with unexplained infertility and tubal obstruction. The presence of antithyroid antibodies in euthyroid patients with unexplained infertility and tubal obstruction. *Am J Reprod Immunol* 1997; 37: 184–6.
32. Bussen S, Steck T, Diel J. Increased prevalence of thyroid antibodies in euthyroid women with a history of recurrent in-vitro fertilization failure. *Hum Reprod* 2000; 15: 545–8.
33. Kim CH, Chae HD, Kang BM, Chang YS. Influence of antithyroid antibodies in euthyroid women on in vitro fertilization-embryo transfer outcome. *Am J Reprod Immunol* 1998; 40: 2–8.
34. Heuer M, Aust G, Ode-Hakim S, Scherbaum WA. Different cytokine mRNA profiles in Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis, and nonautoimmune thyroid disorders determined by quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR). *Thyroid* 1996; 6: 97–106.
35. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 751–5.
36. Kawakami Y, Fisfalen M-E, DeGroot LJ. Proliferative responses of peripheral blood mononuclear cells from patients with autoimmune thyroid disease to synthetic peptide epitopes of human thyroid peroxidase. *Autoimmunity* 1992; 13: 17–26.
37. Hidaka Y, Amino N, Iwatani Y, Kaneda T, Nasu M, Mitsuda N, Tanizawa O, Miyai K. Increase in peripheral natural killer cell activity in patients with autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity* 1992; 11: 239–46.
38. Ledee-Bataille N, Dubanchet S, Coulomb-L'hermine A, Durand-Gasselini I, Frydman R, Chaouat G. A new role for natural killer cells, interleukin (IL)-12, and IL-18 in repeated implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2004; 81: 59–65.
39. Pountain GD, Keogan MT, Hazleman BL, Brown DL. Effects of single dose compared with three days' prednisolone treatment of healthy volunteers: contrasting effects on circulating lymphocyte subsets. *J Clin Pathol* 1993; 46: 1089–92.
40. Sher G, Maassarani G, Zouves C, Feinman M, Sohn S, Matzner W, Chong P, Ching W. The use of combined heparin/aspirin and immunoglobulin G therapy in the treatment of in vitro fertilization patients with antithyroid antibodies. *Am J Reprod Immunol* 1998; 39: 223–5.
41. Hasegawa I, Yamamoto Y, Suzuki M, Murakawa H, Kurabayashi T, Takakuwa K, Tanaka K. Prednisolone plus low-dose aspirin improves the implantation rate in women with autoimmune conditions who are undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998; 70: 1044–8.
42. Kutteh WH. Autoimmune factors in assisted reproduction. *Minerva Ginecol* 2002; 54: 217–24.
43. Fiedler K, Wurfel W. Effectivity of heparin in assisted reproduction. *Eur J Med Res* 2004; 9: 207–14.

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR REPRODUKTIONSMEDIZIN UND ENDOKRINOLOGIE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 80,- (Stand 1.1.2010)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
