

Gestörte Früh-Schwangerschaft und Habituelle Aborte durch Hashimoto-Thyreoiditis, Progesteron-, Vitamin-D3- und Selen-Mangel?

C. SCHULTE-UEBBING, S. SCHLETT¹, I. D. CRĂIUȚ²

Zusammenfassung

Wir betreuen eine Reihe von Schwangeren mit M. Hashimoto. Diese haben sehr oft v. a. in der Frühschwangerschaft einen z. T. extremen Cholecalciferol-, Progesteron- und Thyroxin-Mangel. Dies kann ein deutlich höheres Abort-Risiko bedeuten. Viele unserer Schwangeren mit M. Hashimoto haben anamnestisch schon einige Aborte hinter sich. Hier können eine wöchentliche Labor-Kontrolle in der Frühschwangerschaft (5. Schwangerschaftswoche bis 16. Schwangerschaftswoche) und hochnormale Substitution von Cholecalciferol, Progesteron und Thyroxin für den Embryo lebensrettend sein.

Schlüsselwörter: Morbus Hashimoto, Hashimoto-Thyreoiditis, Schilddrüse, Schilddrüsenentzündung, Kinderwunsch, Schwangerschaft, Risikoschwangerschaft, Aborte, Abgänge, habituelle Aborte, Sterilität, Infertilität, Vitamin D, Cholecalciferol, Vitamin D3, Selen, Progesteron, Progesteronmangel, Progesteronresistenz, Östrogen, Östrogendominanz, Dysstress, Autoimmunkrankheiten

Einführung

In einer kleinen Praxis-Beobachtungs-Studie untersuchen wir gerade mögliche Zusammenhänge zwischen Cholecalciferol-Mangel, Progesteron-Mangel, Östrogen-Dominanz und Morbus Hashimoto. Da sich sehr interessante Zusammenhänge zeigen, wollen wir hier eine Trendmeldung geben. Wir betreuen mehrere Hundert Patientinnen mit M. Hashimoto und Progesteron-Mangel: Dazu gehören viele Kinderwunsch-Patientinnen im Zustand nach Aborten, aber auch Schwangere, die im Zustand nach Aborten ein Hochrisiko für einen erneuten Abort haben. Dazu gehören auch Patientinnen mit Metrorrhagien, Dysmenorrhö, prämenstruellem Syndrom und Endometriose. Dazu gehören auch z. T. unsere onkologischen Patientinnen mit Mamma-Ca, Ovarial-Ca, Corpus-Ca etc.

Von zwanzig willkürlich ausgewählten Patientinnen mit **Östrogen-Dominanz** und **Progesteron-Mangel** hatten neun eine Hashimoto Thyreoiditis. Acht der neun Patientinnen hatten einen **ausgeprägten Cholecalciferol-Mangel** (< 30 ng/ml). Umgekehrt hatten von zwanzig willkürlich ausgewählten Patientinnen mit nachgewiesenem M. Hashimoto, zwölf davon einen ausgeprägten Progesteron-Mangel (Mitte der 2. Zyklushälfte) und vierzehn einen **massiven Cholecalciferol-Mangel** (< 30 ng/ml).

Historisches

Im Jahre 1912 veröffentlichte der Pathologe und Chirurg HAKARU HASHIMOTO (1881–1934) seine Entdeckung der »Struma lymphomatosa«. Er schrieb von einer „Krankheit der Schilddrüse mit lymphomatöser Infiltration“, die „vorwiegend Frauen in den Wechseljahren betrifft“ und „sich oft in der Schwangerschaft bessert“.

Symptomatik

Man kann M. Hashimoto als den „**Clown unter den Schilddrüsen-Erkrankungen**“ bezeichnen. Synonyme sind auch „Autoimmune Thyreoiditis“, „Chronisch lymphozytäre Thyreoiditis“ oder „Autoimmune Schilddrüsen-Entzündung“. Die Krankheit zeigt unterschiedlichste Verläufe, entsteht oft schleichend, geht mit

Autor



Prof. Dr. med. Claus Schulte-Uebbing
Frauenarzt, Onkologie, Immunologie, Endokrinologie
Umweltmedizinisches Therapiezentrum am Dom
Weinstr. 7 A
80333 München
Tel.: 089 / 29 96 55
Fax: 089 / 29 96 72
E-Mail: dr-schulte-uebbing@t-online.de

- 1 Dr. med. Siegfried Schlett, Arzt und Apotheker, Klösterl-Apotheke, Waltherstraße 32 a, 80337 München
- 2 Prof. Dr. med. Ioan Doru Crăiuț, University of Oradea, Spitalul Clinic de Obstetrica Ginecologie Oradea, Calea Clujului nr. 50, 410053 Oradea

Antriebslosigkeit, Müdigkeit, Erschöpfung, Zyklus-Störungen, erhöhter Infektions-Anfälligkeit, Depressivität, Ängstlichkeit, Gewichts-Zunahme, erhöhtem Cholesterin, Gelenk-Schwellungen, Schmerzen etc. und vielen unspezifischen Symptomen einher.

Epidemiologie

M. Hashimoto ist heute die häufigste Autoimmun-Krankheit. Die Tendenz ist steigend, v. a. in den USA und in Japan. Hier scheint v. a. auch das Jod in der Nahrung eine große Rolle zu spielen. Frauen sind zehnmal häufiger betroffen als Männer. M. Hashimoto tritt auch familiär gehäuft auf [VANDERPUMP, TUNBRIDGE, 2002]. Jede(r) Fünfte mit M. Hashimoto hat Begleit-Krankheiten wie rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn, Zöliakien, Diabetes (v. a. Typ I), atrophische Gastritis, Vitiligo, Morbus Addison, Anämien, Alopezia areata etc.

Ursachen

Diverse Ursachen werden diskutiert. Nachgewiesen sind: Genetische Disposition (Polymorphismen u. a. der Gene MTHFR 677 C/C und COMT A/A) [CHISTIAKOV, 2005], gesteigerte Jod-Exposition [RASOOLY *et al.*, 1996; ROSE *et al.*, 2002; ROSE *et al.*, 1997], Störungen im Katecholamin- und Serotonin-Haushalt, Störungen im Folat-/Homocystein-System [SCHWAB, 2010], Stress [AUINGER *et al.*, 2010], Immun-Defizite [MURAKAMI *et al.*, 1999], bakterielle und virale Infektionen [MINE *et al.*, 1996; TOMER, DAVIES, 1993], Serotonin-Mangel [CLEARE *et al.*, 1995], Selen-Mangel: Es ist schon lange bekannt, dass Selenmangel M. Hashimoto fördert [GÄRTNER *et al.*, 2002]. Selen wirkt antioxidativ und scheint synergistisch zu wirken mit Vitamin D3, reduziertem Glutathion und auch mit Progesteron [DUNTAS *et al.*, 2003; GÄRTNER *et al.*, 2002], Langzeit-Lithium-Therapie [BOCETTA *et al.*, 2001], Amiodaron-Therapie und andere Ursachen.

Über Progesteron- und Cholecalciferol-Mangel als mögliche Teil-Ursachen des M. Hashimoto gibt es bisher noch keine Publikationen.

Sinkende Cholecalciferol- und Progesteron-Spiegel

Dabei erkannte schon HAKARU HASHIMOTO im Jahre 1912, dass die Krankheit vorwiegend Frauen in Phasen hormoneller Veränderungen betrifft. Stark sinkende Cholecalciferol- und Progesteron-Spiegel in der Pubertät, nach der Entbindung und im Klimakterium scheinen eine große Rolle zu spielen. Ändert sich das hormonelle Gleichgewicht zwischen Ovarien, Hypophyse und Schilddrüse, so ist das Risiko, an Hashimoto zu erkranken, höher: In der Pubertät (gelegentlich: niedrige Cholecalciferol-Werte, oft auch niedrige Progesteron-Werte) nach der Schwangerschaft (sehr häufig, Prolaktin steigt, Progesteron sinkt, Cholecalciferol sinkt, Östrogen steigt) und im Klimakterium (Progesteron sinkt, Cholecalciferol sinkt, Östrogen sinkt) [JURCZYNSKA, ZIELENIOWSKI, 2004; VANDERPUMP, TUNBRIDGE, 2002].

Es spricht sehr viel dafür, dass M. Hashimoto bei Frauen sehr oft mit Cholecalciferol- und Progesteron-Mangel, Östrogen-

Dominanz und Insulin-Resistenz einhergeht. Mittzyklische hohe Östradiol-Werte (Zeitpunkt der Ovulation), ein Prae-Diabetes, ein gestörter Fettstoffwechsel, Adipositas, Gewichtszunahme (= mehr östrogen-produzierendes Fettgewebe etc.) können zu einer pathologischen Östrogen-Dominanz und Insulin-Resistenz führen. Viele neuere Studien belegen, dass Prae-Diabetes, gestörter Fettstoffwechsel, Adipositas und Gewichtszunahme oft mit Cholecalciferol-Mangel einhergehen. Diese Kombination kann einen Teufelskreis bewirken: Schlechte Blutzucker-Regulierung, Cholecalciferol-Mangel und Östrogen-Dominanz können Morbus Hashimoto fördern.

Auch toxikologische (Teil-)ursachen können häufig beteiligt sein: Schon lange ist bekannt, dass sogenannte Xeno-Estrogene Östrogen- und wahrscheinlich auch Cholecalciferol-Rezeptoren blocken und die Immun-Abwehr schwächen können. Eine Vielzahl von Pestiziden wirken wie Östrogene: Sie können Östrogen-Dominanz und Inflammation fördern. V. a. tierische Fette können eine toxische Östrogendominanz fördern. Im Fettgewebe lagern sich Giftstoffe (Schwermetalle, Pestizide, Lösungsmittel) ab. Die Akkumulation von Xeno-Östrogenen in tierischen Fetten kann das Risiko für Cholecalciferol-Mangel, Östrogen-Dominanz, Insulin-Resistenz und auch Inflammation potenzieren.

Gefährlich ist dabei die Umwandlung von Östron in Östriol. Es ist bekannt, dass Frauen mit höhergradiger Mastopathie, mit Mamma-Hyperplasie, mit erhöhter Brust-Dichte (ACR 3, ACR 4) sehr oft stark erhöhte Östron-Spiegel aufweisen. Hier hat sich in der angewandten Onkologie gezeigt, dass Tamoxifen und Aromatase-Inhibitoren oft unwirksam sind. Eine mögliche (teil) ursächliche Rolle von Schilddrüsen-Funktionsstörungen wird immer wieder diskutiert. Was ein mögliches erhöhtes Rezidiv-Risiko betrifft, so scheint das Östriol im Gegensatz zu Östradiol und Östron harmloser zu sein, u. a. auch, weil es nierengängig ist.

In jedem Fall sollten zum Beweis bzw. Ausschluss einer Östrogen-Dominanz und/oder eines Cholecalciferol- und Progesteron-Mangels Cholecalciferol, Progesteron, Östradiol und Östron regelmäßig gemessen werden, und zwar insbesondere zum Zeitpunkt der Ovulation, entsprechend dem 14. von 28. Zyklustagen. Bestimmt werden sollte der Quotient aus Östradiol und Progesteron, dies in der Mitte der zweiten Zyklushälfte, entsprechend dem 21. von 28. Zyklustagen.

Hinweise auf eine (absolute oder relative) Östrogendominanz können sich v. a. ergeben bei einem Anstieg der Östrogenwerte, bei einer Mastodynie, auch in Verbindung mit dichtem Brustdrüsen-Gewebe (ACR > 2). Auch eine Messung von Homocystein, Cortisol und DHEAS ist sehr sinnvoll. Östrogen-Dominanz kombiniert mit Cholecalciferol- und Progesteron-Mangel gehen oft mit erhöhten Homocystein- und Cortisol-Werten einher sowie mit oft stark erniedrigten DHEAS-Werten.

Progesteron und Schilddrüsen-Hormone in der Schwangerschaft

In der Geburtshilfe sind Wechselwirkungen zwischen Ovarial-, Nebennierenrinden- und Schilddrüsen-Hormonen schon seit Jahrzehnten bekannt. In der Schwangerschaft gehen steigende Serum-Progesteron-Spiegel meist mit einer steigenden Sensibilität der Schilddrüsen-Zellen gegenüber TSH einher. Hashimoto-Patientinnen haben sehr oft einen deutlichen Cholecalciferol-

und Progesteron-Mangel. Das Abort-Risiko ist bei Patientinnen mit M. Hashimoto deutlich höher. Es zeigt sich in der geburtshilflichen Praxis immer wieder, dass bei einer Cholecalciferol- und Progesteron-Substitution (z. B. mit Vigantol-Öl sublingual plus Utrogest) von Hashimoto-Patientinnen meist wesentlich höhere Cholecalciferol- und Progesteron-Dosen nötig sind als bei Patientinnen ohne M. Hashimoto. Bei Hashimoto-Patientinnen, die dann (labor-kontrolliert) gut mit Cholecalciferol und Progesteron substituiert sind, sinken dann meist die Schilddrüsen-Antikörper (v. a. Anti-TPO). Wir finden immer wieder, dass bei Schwangeren mit M. Hashimoto, sehr hohen SD-Antikörpern und ausgeprägtem Cholecalciferol- und Progesteron-Mangel eine Cholecalciferol- und Progesteron-Substitution sehr häufig sogar zu einer Normalisierung der SD-Antikörper führt. Das beweist, dass zumindest bei Schwangeren mit M. Hashimoto erhöhte SD-Antikörper, Cholecalciferol- und Progesteron-Mangel synergistisch wirken können.

Cholecalciferol-Bindungsproteine

Interessant ist, dass auch die Schilddrüse Bindungsproteine für Trijodthyronin, Thyroxin und Cholecalciferol besitzt und auch Östrogen- und Progesteron-Rezeptoren hat. Letztere gehören zur sogenannten „Östrogen-Rezeptor-Subfamilie“ [VAN HOEVEN, MENENDEZ-BOTET, STRONG, HUVOS, 1993; MEYER, 1994]. Viele Organe verfügen über Progesteron-Rezeptoren: Nicht nur der Uterus, sondern auch die Prostata. Diese ist beim Mann das Analog-Organ zum Uterus der Frau. Weitere Organe mit Progesteron-Rezeptoren sind die Mamma [PRESS, GREENE, 1988], die Leber [JOHNSTON *et al.*, 1985], die Lunge [PRESS, GREENE, 1988], Organe des Verdauungstraktes [SALIH *et al.*, 1996] der Hypothalamus [ALKHOURI, GREENSTEIN, 1985; SIMERLY, YOUNG, 1991], die Hypophyse [ADAMS, RITAR, 1986].

Die Schilddrüse hat Thyroxin-, Cholecalciferol-, Östrogen- und Progesteron-Rezeptoren. Wenn Patientinnen mit M. Hashimoto (erniedrigtes L-Thyroxin, erhöhte Anti-TPO, erhöhte TRAK), Vitamin-D3-Mangel (< 30 ng/ml) und Progesteron-Mangel neben der L-Thyroxin-Substitution auch Cholecalciferol (z. B. Vigantol-Öl) und Progesteron (z. B. mit naturidentischer Progesteron-Salbe) substituieren, normalisieren sich nicht nur die Thyroxin, Progesteron- und Cholecalciferol-Serum-Spiegel sondern sehr oft auch die SD-Antikörper (Anti-TPO, TRAK) im Serum.

Fallbeispiel 1

Frau E. J., 29 Jahre alt, 5. Gravida 1. Para. Zustand nach einer Geburt im 24. Lebensjahr. Ab dem 25. Lebensjahr trat M. Hashimoto auf. Sie hatte dann 3 Aborte (26.-28. LJ). Nun in der 6. Schwangerschaftswoche **Cholecalciferol im Serum < 30 ng/ml**. Progesteron im Serum 1,2 ng/ml (normal 15-25), **Anti-TPO: 844**, T3 und T4 im Normbereich (mit 100 L-Thyroxin). Es erfolgt die Cholecalciferol- und Progesteron-Substitution (Vigantol-Öl, morgens 7 Tropfen auf die Zunge plus Utrogest, vaginal, 3 mal 2/Tag) bis Ende der 16. Schwangerschaftswoche. In der 9. Schwangerschaftswoche: Cholecalciferol im Serum befriedigend (50-70 ng/ml), Progesteron im Serum 25,3 ng/ml (normal 20-29), **Anti-TPO schon rückläufig: 721(!)**,

T3 und T4 weiterhin normal (mit 100 L-Thyroxin). In der 13. Schwangerschaftswoche Progesteron im Serum 38 ng/ml (normal 35-50), Cholecalciferol im Serum gut (> 70 ng/ml) **Anti-TPO stark gesunken: 335**, T3 und T4 normal (mit 100 L-Thyroxin).

Fazit: M. Hashimoto geht mit chronischem Cholecalciferol- und Progesteronmangel einher, führte zu drei Aborten, bei Cholecalciferol- und Progesteron-Substitution in der Frühschwangerschaft bessern sich sofort die Anti-TPO-Serum-Werte.

Fallbeispiel 2

Frau P. M., 31 Jahre alt, 4. Gravida 0. Para, Zustand nach drei Aborten, seit Jahren Morbus Hashimoto bekannt. Sie ist nun wieder schwanger. In der 6. Schwangerschaftswoche: **Vit D3 im Serum < 30 ng/ml**, Progesteron im Serum 2,5 ng/ml (normal 15 – 25), **Anti-TPO: 1450**, T3, T4 normal (mit 125 L-Thyroxin), Selenmangel. Es erfolgt **Vit-D3-, Progesteron- und Selen-Substitution** (Vigantol-Öl, 7 Tropfen sublingual/Tag, Utrogest vaginal, 3 mal 2 /Tag, Selenase 300 µg/die) bis 16. SSW). In der 8. Schwangerschaftswoche: **Vit D3 befriedigend (50 – 70 ng/ml)**, Progesteron im Serum 16,8 ng/ml (normal 17 – 24), Selen hochnormal. **Anti-TPO: 844 (!)** T3, T4 normal (mit 125 L-Thyroxin). In der 13. Schwangerschaftswoche: **Vit D3 gut (70 – 90 ng/ml)**, Progesteron im Serum hochnormal 41,3 ng/ml (normal 28 – 34). **Anti-TPO stark gesunken: 520 (!)**. T3 und T4 normal (mit 100 L-Thyroxin). Normaler weiterer Schwangerschaftsverlauf, problemlose Spontangeburt, Kind gesund.

Fazit: M. Hashimoto kann mit chronischem Cholecalciferol- und Progesteronmangel einhergehen. In diesem Fall führte der M. Hashimoto in Verbindung mit Cholecalciferol- und Progesteronmangel zu drei Aborten, bei Cholecalciferol- und Progesteron-Substitution in der Frühschwangerschaft besserten sich die Anti-TPO-Serum-Werte.

Steigende Anti-TPO

Bei den meisten Schwangeren mit M. Hashimoto liegt ein extremer Cholecalciferol- und Progesteron-Mangel vor. Beide müssen labor-kontrolliert z. T. sehr hoch substituiert werden. Schnell steigende Anti-TPO-Serum-Werte und rasch fallende Thyroxin-Serum-Werte führen oft zu einem erheblichen Thyroxin-Mehrbedarf. Wenn nicht gleichzeitig in der Frühschwangerschaft Cholecalciferol und Progesteron substituiert werden, kann es zu Frühaborten kommen.

Fallbeispiel 3

Frau N. A., 21 Jahre alt, 1. Gravida 0. Para. Seit zwei Jahren bekannte Hypothyreose und bekannter M. Hashimoto. Im Mai 2012 siebte Schwangerschaftswoche SW. Mit 100 µg L-Thyroxin/die freies Trijodthyronin 2,34 (2,3-3,5), freies Thyroxin 0,79 (0,56-1,31), Anti-TPO 108,30 IU/ml (< 9,0). **Cholecalcife-**

rol im Serum < 30 ng/ml. Extremer Progesteron-Mangel im Serum nachgewiesen. **Cholecalciferol- und Progesteron-Substitution** bis zur 15. Schwangerschaftswoche (**10 Tropfen Vigantol Öl sublingual** und 3 mal 2 Utrogest/die). Im November 2012 30. Schwangerschaftswoche: freies Trijodthyronin 2,24 (2,3-3,5), ft4 0,73 (0,56-1,31), Anti-TPO 148,3 IU/ml. Eine Steigerung auf 125 µg L-Thyroxin/die ist notwendig. Trotzdem steigende Anti-TPO. Nachgewiesener erhöhter Thyroxin-Bedarf. Bei Labor-Kontrollen konstant Cholecalciferol-Mangel. Mit täglich **15 Tropfen Vigantol Öl sublingual Cholecalciferol befriedigend (50-70 ng/ml).**

Fazit: Sehr oft kommt es bei Patientinnen mit M. Hashimoto in der Schwangerschaft zu steigenden SD-Antikörpern und einem massiv erhöhten Thyroxin-Bedarf. Diese Schwangeren haben ein deutlich erhöhtes Abortrisiko (!!). Wenn wir bei diesem Kollektiv Cholecalciferol- und Progesteron-Serum-Werte bestimmen, so haben diese Schwangeren sehr oft einen besonders ausgeprägten Mangel.

Erweiterte Diagnostik

Ganz entscheidend ist eine ausführliche Anamnese mit Erfassen aller möglicher Symptome: Stress?, Psyche?, Leistungsfähigkeit?, Schlaf? etc. Wichtig ist die exakte körperliche Untersuchung

einschließlich Schilddrüsen-Sonographie, Volumen-Messung, SD-Doppler etc., bei pathologischen Befunden (Knoten etc.), ggf. weiterführende Diagnostik. Bei der Labor-Analytik ist die Bestimmung der SD-Werte unerlässlich: TSH, T3, T4, Anti-TPO und TRAK. Außerdem Cholecalciferol- und Progesteron-Serum-Spiegel (möglichst am 21. von 28. Zyklustagen), Östradiol (möglichst am 14. von 28. Zyklustagen), DHEAS, Cortisol, Serotonin, Homocystein, Vitamin D3, Selen. Zur Beurteilung der immunologischen Situation kann eine Lymphozyten-Differenzierung sehr aufschlussreich sein.

Substitutions-Therapie

Im Falle eines Thyroxin Mangels ist die labor-kontrollierte Substitution mit L-Thyroxin notwendig. Bei Cholecalciferol-Mangel sollte die Substitution labor-kontrolliert und mittels Öl sublingual erfolgen. Eine hoch dosierte vaginale Substitution wäre vielleicht effektiver und besser, kann aber mangels Studien derzeit von uns (noch) nicht empfohlen werden. Vor allem bei Progesteron-Mangel muss eine labor-kontrollierte Substitution im hochnormalen Bereich erfolgen. Aufgrund unserer Erfahrungen treten bei dieser labor-kontrollierten Cholecalciferol- und Progesteron-Substitutions-Therapie üblicherweise keine nennenswerten Nebenwirkungen auf. Eine regelmäßige Labor-Kontrolle halten wir für absolut erforderlich: Progesteron, Cholecalciferol,

FT3, FT4, TSH, Anti-TPO, TRAK, Selen, individuell, z. B. alle vier Wochen.

Anmerkung:

Wir betreuen sehr viele Schwangere mit M. Hashimoto und dadurch deutlich höherem Abort-Risiko. Diese Schwangeren haben ein extrem hohes Risiko für Cholecalciferol-, Progesteron- und Thyroxin-Mangel. Bei jenen Schwangeren mit M. Hashimoto, die anamnestisch schon einige Aborte hinter sich haben, halten wir in der Frühschwangerschaft (5. Schwangerschaftswoche bis 16. Schwangerschaftswoche) eine wöchentliche Labor-Kontrolle und hochnormale Substitution von Cholecalciferol, Progesteron und Thyroxin (!) für nötig.

Weitere Fallbeispiele aus der Praxis

Fallbeispiel 4

Frau L. S.-B., geb. 1967. Diagnosen: Uterus myomatosus, Dysmenorrhöe, Metrorrhagien. Bekannter therapieresistenter M. Hashimoto. Chronisch hohe Anti-TPO-Werte. Normale T3, T4-Werte (mit 150 µg/die Thyroxin). Leistungsverminderung, Müdigkeit. **Labor vor Therapie** (3. Quartal 2010): (14. und 21. Zyklustag) **Cholecalciferol im Serum < 30 ng/ml**. Östrogen-Dominanz: E 1 und E 2 (14. ZT) massiv erhöht. Extremer Progesteron-Mangel (21. ZT) 1,22 ng/ml (Norm 25-27 ng/ml). T3 und T4 normal (mit Thyroxin). Anti-TPO (28.9.2010) 95,4 IU/ml (Norm: < 9 IU/ml). **Zusätzliche Therapie: Cholecalciferol-Substitution** (Vigantol-Öl, sublingual, 10 Tropfen/die) und **Progesteron-Substitution (Progesteron-Salbe 10 %, abends, 2. Zyklushälfte)**. **Labor nach Therapie** (1. Quartal 2011): E1 und E2 (14. ZT) im Normbereich, Progesteron (21. ZT) im Normbereich (25 ng/ml, Norm 25-27 ng/ml), **Cholecalciferol im Serum befriedigend (50-70 ng/ml)**, T3 und T4 normal. Anti-TPO erstmals halb so hoch (48,4 IU/ml, Norm: < 9 IU/ml). **Effekte:** Bei Fortsetzung der **Cholecalciferol-Substitution** (Vigantol-Öl, sublingual, 10 Tropfen/die) und **Progesteron-Substitution (Progesteron-Salbe 10 %, abends, 2. Zyklushälfte)**, Myome sonographisch kleiner, doppler-sonographisch weniger durchblutet, Zyklus normal. Keine Dysmenorrhöe mehr. Leistung besser, **voller Erfolg**. **Follow up:** (2. Quartal 2012): Zyklus regelmäßig, **gute Cholecalciferol-Serum-Werte (70-90 ng/ml)**, optimale Progesteron-Werte (2. Zyklushälfte). T3, T4 normal. Dysmenorrhöe minimal. Myome nach wie vor kleiner. Operation konnte vermieden werden. Patientin zufrieden.

Fallbeispiel 5

Frau C. W., 57 Jahre: Zustand nach Hysterektomie wegen Uterus myomatosus, Metrorrhagien, Anämie (infolge von chronischem Progesteron-Mangel, Östrogen-Dominanz?). **Vor Therapie** (1/2011): **Cholecalciferol im Serum < 30 ng/ml**. Progesteron im Serum < 0,2 ng/ml, T3, T4 ok (mit L-Thyroxin), Anti-TPO 161,60, SD-Volumen unterer Norm-Bereich, Selen ok, Vit D3 ok, Depressionen, Antriebslosigkeit. Therapie: Cholecalciferol-Substitution (Vigantol-Öl, sublingual,

10 Tropfen/die), Progesteron-Substitution (mit naturidentischer Progesteron-Salbe, 5 %, abends, über die Schilddrüse eingegeben). Verlaufskontrolle: (3/2011): befriedigende Cholecalciferol-Serum-Werte (50-70 ng/ml) Progesteron im Serum 0,45 ng/ml, Anti-TPO 68,40, Psyche viel besser. Follow up (8/2011): Cholecalciferol im Serum befriedigend (50-70 ng/ml) Anti TPO < 9 (= ok) SD-Volumen idem. Psyche stabil. Patientin sehr zufrieden.

Diskussion

Es spricht vieles dafür, dass Cholecalciferol- und Progesteron-Mangel bei gleichzeitiger Östrogen-Dominanz M. Hashimoto fördern können. Auch Stress, Immun-Defizit, Selen- und Zink-Mangel können die Symptomatik verstärken. Cholecalciferol und Progesteron können die Schilddrüsen-Funktionen stabilisieren. Die Schilddrüse verfügt über Cholecalciferol-, Progesteron- und Östrogen-Rezeptoren [VAN HOEVEN, MENENDEZ-BOTET, STRONG, HUVOS, 1993]. Schilddrüsen-Krankheiten können die Beschaffenheit dieser Rezeptoren ändern. Beispielsweise kann es beim papillären SD-Karzinom zu einer veränderten Expression der Thyroxin-, Cholecalciferol-, Progesteron-, Östrogen-Rezeptoren kommen. Die Schilddrüse hat nach J. HUBER, Wien, sogenannte gewebeständige Lymphozyten die den Langerhans'schen Zellen entsprechen und durch Progesteron und vermutlich auch durch Cholecalciferol getriggert werden können. [HUBER, Menopause-Kongress, Wien, 2012].

Konsequenzen für Schwangere

Dies kann zum Beispiel in der Geburtshilfe enorme Konsequenzen haben. Wir betreuen viele Risikoschwangere. Viele davon haben M. Hashimoto. Das wird bisher viel zu wenig berücksichtigt. Aufgrund unserer Erfahrungen haben die meisten Schwangeren mit M. Hashimoto einen extremen Cholecalciferol- und Progesteron-Mangel. Beides sollte labor-kontrolliert hochnormal substituiert werden. Schnell steigende Anti-TPO-Serum-Werte und rasch fallende Thyroxin-Serum-Werte führen oft zu einem erheblichen Thyroxin-Mehrbedarf. Wenn nicht gleichzeitig in der Frühschwangerschaft Cholecalciferol und Progesteron substituiert werden, kann es zu Frühaborten kommen.

Wir betreuen sehr viele **Schwangere mit M. Hashimoto** und **dadurch deutlich höherem Abort-Risiko**. Diese Schwangeren haben ein **extrem hohes Risiko** für **Cholecalciferol-, Progesteron- und Thyroxin-Mangel**. Bei jenen Schwangeren mit M. Hashimoto, die anamnestisch schon **einige Aborte** hinter sich haben, halten wir in der Frühschwangerschaft (5. Schwangerschaftswoche bis 16. Schwangerschaftswoche) eine **wöchentliche Labor-Kontrolle und hochnormale Substitution von Cholecalciferol, Progesteron und Thyroxin (!)** für nötig.

Konsequenzen in der Frauenheilkunde

Viele Frauen mit Zyklusstörungen, Meno-, Metrorrhagien, Dysmenorrhöe, Uterus myomatosus, Endometriose haben gleich-

zeitig einen therapieresistenten M. Hashimoto, chronisch hohe Anti-TPO-Werte. Meist ist das Cholecalciferol im Serum < 30 ng/ml, ein extremer Progesteron-Mangel (21. ZT) ist nachweisbar und eine gleichzeitige Östrogen-Dominanz. Viele dieser Frauen klagen über massive Leistungsverminderung, Müdigkeit, Depressivität und Schlaflosigkeit. Hier ist eine **Labor-Kontrolle** von Cholecalciferol, Progesteron und Thyroxin absolut notwendig. Eine **hochnormale Substitution von Cholecalciferol, Progesteron und Thyroxin** wirkt oft Wunder. Nicht nur die Produktion von SD-Antikörpern kann verhindert werden. Der Zyklus normalisiert sich, die therapieresistenten chronischen Schmerzen werden erträglicher. Auch **Begleit-Symptome** lassen sich gut beeinflussen: Sehr viele Patientinnen äußern auf Befragen, dass sich durch die Therapie auch **Schlaf, Stimmung** sowie **körperliche und seelische Belastbarkeit** bessern.

Literatur

- ADAMS NR, RITAR AJ: Measurement of estrogen receptors in the ovariectomized ewe is affected by body condition and secondary binding sites. *Biol Reprod.* 1986 Nov; 35(4): 828-32.
- AL-KHOURI H, GREENSTEIN BD: Progesterone receptors in rat brain and uterus: dependence on the hormonal milieu. *J Endocrinol.* 1985 Nov; 107(2): 159-62.
- AUINGER, BAUER, BAUMGARTNER, BRUSTBAUER, DAM, DÜMPFELD-LIEBENTRITT, DWORAK-GAMMAUF, GREIFENEDER, GROSSEGGER, HURLT, KORISKA, KROTLA, LEITHA, LENAUER, LZICAR, MEGHDADI, MIRZAEI, PFLEGER, PRASCH, RETTENSTEINER, RUDOLPH, RODRIGUES-RADISCHAT, SCHMIDL, SCHREIER, SADIK, STANGL, STAUDENHERZ, WEISS, WOGRITSCH, ZEHETNER & ZETTINIG. Schilddrüsen Konsens Wien-Niederösterreich – Autoimmunthyreoiditis (chronisch lymphozytäre Thyreoiditis, Hashimoto Thyreoiditis). Fachgruppe Nuklearmedizin, Wien und NÖ, 2010 (<http://www.bv-nuklearmedizin.at/downloads/konsensaitfinal.pdf>).
- BOCCHETTA A, MOSSA P, VELLUZZI F, MARIOTTI S, ZOMPO MD, LOVISELLI A: Ten-year follow-up of thyroid function in lithium patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2001 Dec; 21(6): 594-8.
- CHISTIAKOV DA: Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *J Autoimmune Dis.* 2005 Mar 11; 2(1): 1.
- CLEARE AJ, MCGREGOR A, O'KEANE V: Neuroendocrine evidence for an association between hypothyroidism, reduced central 5-HT activity and depression. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995 Dec; 43(6): 713-9.
- DUNTAS LH, MANTZOU E, KOUTRAS DA: Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *Eur J Endocrinol.* 2003 Apr; 148(4): 389-93.
- GÄRTNER R, GASNIER BC, DIETRICH JW, KREBS B, ANGSTWURM MW: Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Apr; 87(4): 1687-91.
- VAN HOEVEN KH, MENENDEZ-BOTET CJ, STRONG EW, HUVOS AG: Estrogen and progesterone receptor content in human thyroid disease. *Am J Clin Pathol.* 1993 Feb; 99(2): 175-81.
- HUBER J: Neue Wege in der Hormontherapie. *Frauenarzt.* 2004; 45(4): 440-2.
- JOHNSTON SD, KIANG DT, SEGUIN BE, HEGSTAD RL: Cytoplasmic estrogen and progesterone receptors in canine endometrium during the estrous cycle. *Am J Vet Res.* 1985 Aug; 46(8): 1653-8.
- JURCZYŃSKA J, ZIELEŃEWSKI W: Kliniczne implikacje występowania przeciwciał przeciwtarczycowych u kobiet w ciąży i w okresie poporodowym (Clinical implications of occurrence of antithyroid antibodies in pregnant women and in the postpartum period). *Przegl Lek.* 2004; 61(8): 864-7.
- MEYER HHD: Hormonrezeptoren: Überträger der Hormonwirkung in den Zielzellen. In: Döcke F (Hrsg.): *Veterinärmedizinische Endokrinologie* (3. Aufl.). Gustav Fischer Verlag, Jena, 1994.
- MINE H, KAWAI H, YOKOI K, AKAIKE M, SAITO S: High frequencies of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) infection and presence of HTLV-II proviral DNA in blood donors with anti-thyroid antibodies. *J Mol Med (Berl).* 1996 Aug; 74(8): 471-7.
- MURAKAMI M, KAKIZAKI S, TAKAYAMA H, TAKAGI H, MORI M: (Autoimmune thyroid disease induced by interferon therapy). *Nihon Rinsho.* 1999 Aug; 57(8): 1779-83.
- PRESS MF, GREENE GL: Localization of progesterone receptor with monoclonal antibodies to the human progesterin receptor. *Endocrinology.* 1988 Mar; 122(3): 1165-75.
- RASOOLY L, BUREK CL, ROSE NR: Iodine-induced autoimmune thyroiditis in NOD-H-2h4 mice. *Clin Immunol Immunopathol.* 1996 Dec; 81(3): 287-92.
- ROSE NR, SABOORI AM, RASOOLY L, BUREK CL: The role of iodine in autoimmune thyroiditis. *Crit Rev Immunol.* 1997; 17(5-6): 511-7.
- ROSE NR, BONITA R, BUREK CL: Iodine: an environmental trigger of thyroiditis. *Autoimmun Rev.* 2002 Feb; 1(1-2): 97-103.
- SALIH MA, SIMS SH, KALU DN: Putative intestinal estrogen receptor: evidence for regional differences. *Mol Cell Endocrinol.* 1996 Jul 23; 121(1): 47-55.
- SCHWAB A: Untersuchung möglicher Zusammenhänge zwischen Hashimoto-Thyreoiditis, psychischen Störungen und genetischen Varianten des Katecholamin-, Serotonin- und Folat bzw. Homocystein-Stoffwechsels. Dissertation, Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen-Nürnberg, 2010.
- SIMERLY RB, YOUNG BJ: Regulation of estrogen receptor messenger ribonucleic acid in rat hypothalamus by sex steroid hormones. *Mol Endocrinol.* 1991 Mar; 5(3): 424-32.
- TOMER Y, DAVIES TF: Infection, thyroid disease, and autoimmunity. *Endocr Rev.* 1993 Feb; 14(1): 107-20.
- VANDERPUMP MP, TUNBRIDGE WM: Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 2002 Oct; 12(10): 839-47.