

# **Einfluss von Umwelt und Lebensstil auf die endokrine und reproduktive Funktion**

*J. M. Weiss*

- 4.1      Natürliche Umweltfaktoren – 102**
  - 4.1.1      Tag-Nacht-Rhythmus – 102
  - 4.1.2      Andere natürliche Umweltfaktoren – 102
- 4.2      Umweltnoxen – 103**
- 4.3      Methodische Probleme beim Nachweis von Schadstoffen – 105**
- 4.4      Soziales Umfeld und Lebensstil – 106**
  - 4.4.1      Stress – 106
  - 4.4.2      Schlaf – 107
  - 4.4.3      Sport – 107
  - 4.4.4      Olfaktorische Einflüsse – 112
  - 4.4.5      Genussgewohnheiten und Medikamente – 112
- 4.5      Synopsis – 116**
- 4.6      Testfragen – 116**
  - Literatur – 117**

Der menschliche Organismus lebt in einer Umwelt, von der er existenziell abhängig ist: Zahlreiche Informationen, die der Organismus aus der Umgebung aufnimmt, beeinflussen dessen endokrinen, metabolischen und reproduktiven Funktionen. Zu diesen Aspekten gehören u. a. das Licht und die Dunkelheit (Tag-Nacht-Rhythmus), an die der Organismus mit seinem Schlaf-Wach-Rhythmus gebunden ist und jahreszeitliche Schwankungen. Daneben wirken viele andere biophysikalische Größen, z. B. Leben in großer Höhe, Temperatur, Luftfeuchtigkeit sowie Ausmaß, Kontinuität und Art des Nahrungsangebots.

Auch Noxen, mit denen der Mensch in seiner Umwelt und an seinem Arbeitsplatz konfrontiert wird, können die Gesundheit und das Endokrinium beeinträchtigen. Es werden die wichtigsten Umwelttoxine und ihre Effekte auf die Reproduktion dargestellt.

Zur Umwelt gehören schließlich auch das soziale Umfeld und durch dieses mitgeprägte individuelle Verhaltensweisen (Lebens- und Genussgewohnheiten, z. B. Sport, Ess- und Trinkverhalten). Das soziale Umfeld und die im Austausch mit diesem adaptierten Verhaltens- und Lebensgewohnheiten beeinflussen auf vielfältige Weise den Stoffwechsel, das Endokrinium und das Fortpflanzungspotenzial.

## 4.1 Natürliche Umweltfaktoren

### 4.1.1 Tag-Nacht-Rhythmus

Praktisch alle Körperfunktionen und Verhaltensmuster unterliegen einem 24-h-Rhythmus. Dieser spiegelt das Zusammenspiel von angeborenen, endogenen Signalen mit dem Tag-Nacht-Wechsel und dem Wach-Schlaf-Rhythmus wider. Diese Tagesrhythmik (**zirkadiane Rhythmik**) wird von einem sog. Zeitgeber im **Nucleus suprachiasmaticus** des Hypothalamus generiert. Ohne den Tag-Nacht-Wechsel schwankt dieser Rhythmus zwischen 23 und 25 h. Die zirkadiane Rhythmik beeinflusst den Beginn und das Ende des Schlafs sowie die Verteilung der sog. **REM-Schlafphasen** (Schlafphasen mit schnellen Augenbewegungen – rapid eye movements), nicht aber die sog. SWS-Schlafphasen (SWS: slow-wave sleep).

Die vielen bekannten zirkadianen Rhythmen des Stoffwechsels und des Endokriniums unterliegen einer doppelten Kontrolle, nämlich der durch den Nucleus suprachiasmaticus und der durch den Schlaf (van Cauter et al. 1998). Der gemeinsame Nenner der zirkadianen Rhythmik und des Schlafs ist die nachtabhängige, durch den Nucleus suprachiasmaticus vermittelte Freisetzung von **Melatonin** aus dem Corpus pineale (► Kap. 10, Melatonin). Melatonin eröffnet das Fenster zum Schlaf (Brzezinski 1997). Ihm schreibt man die Funktion zu, den diversen Organfunktionen den zirkadianen Rhythmus zu vermitteln. Es initiiert und fördert den Schlaf, induziert den nächtlichen Temperaturabfall, stimuliert das Immunsystem und schützt möglicherweise den Organismus vor der Wirkung sog. freier Radikale (Cagnacci 1996). Dieser potenzielle Schutz könnte auch Spermien und Eizellen zugute kommen. Zu diesen Fragestellungen existieren jedoch

nur wenige Publikationen mit kleinen Fallzahlen (Reiter et al. 2009).

Melatonin beeinflusst auch die reproduktive Funktion. Die Melatoninspiegel sinken beim Eintritt in die Pubertät (Cavallo u. Ritschel 1996), und hohe Konzentrationen an Melatonin beeinträchtigen die Pubertätsentwicklung (Brzezinski 1997).

Ein von der zirkadianen Rhythmik und vom Schlaf abhängiges endokrines System ist die **Kortisolsekretion**, die in den frühen Morgenstunden (6–8 Uhr) ihr Maximum und in den frühen Abendstunden (18–20 Uhr) ihr Minimum hat. Auch die Konzentration von **Prolaktin** hat ein nacht- und schlafabhängiges Maximum, und die während der Nacht ausgeprägte Sekretion des **Wachstumshormons** ist von den SWS-Schlafphasen abhängig.

Saisonale Änderungen der Tageslänge verändern die Dauer und die Intensität der nächtlichen Sekretion von Melatonin, Prolaktin, Wachstumshormon und Kortisol.

➤ **Ein dem modernen Lebensstil insbesondere in urbaner Umgebung angepasster Tag-Nacht- und Wach-Schlaf-Rhythmus kann nachhaltige Auswirkungen auf die normale nächtliche Hormonsekretion haben (Wehr 1998).**

Von besonderem klinischem Interesse ist die vom zirkadianen Rhythmus abhängige Hemmung der **Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse** (HHN-Achse) bzw. der Kortisolsekretion. Bekanntlich ist diese Funktionsachse der wichtigste Vermittler der neuroendokrinen Reaktion auf Stress. Sie unterliegt nicht nur der Kontrolle des diurnalen Rhythmus und des Schlafs, sondern auch des Hippokampus. Letzterer hemmt über die in ihm vorhandenen sog. Typ-1-Mineralokortikoidrezeptoren während der Tageszeit die HHN-Achse und damit auch die Kortisolsekretion (Born u. Fehm 1998).

Von besonderer Bedeutung ist diese Tatsache deshalb, weil eine Hauptfunktion des Schlafs die Förderung des mit dem Hippokampus assoziierten Langzeitgedächtnisses ist. Eine effiziente nächtliche Konsolidierung des Gedächtnisses ist mit einem hohen Anteil an SWS-Schlaf und niedrigen Serumkortisolspiegeln zu Beginn der Nacht assoziiert (Backhaus et al. 2006). Sie kann durch eine übermäßige Glukokortikoid- und Kortisoleinwirkung, wie sie in einer chronischen Stresssituation und im höheren Lebensalter gegeben ist, beeinträchtigt werden.

### 4.1.2 Andere natürliche Umweltfaktoren

Zu den natürlichen Umweltfaktoren, die das Endokrinium und die Fortpflanzungsfunktionen nachhaltig beeinflussen, gehören nicht nur der saisonal unterschiedliche Tag-Nacht- und Wach-Schlaf-Rhythmus, sondern auch die Außentemperatur und die Höhe, in der man lebt. Sie spielen jedoch im Vergleich zu den bisher beschriebenen Einflussgrößen und

dem weiter unten zu diskutierenden Lebensstil in der heutigen Gesellschaft eine untergeordnete Rolle.

## 4.2 Umwelttoxinen

Umwelttoxinen können die reproduktive Funktion beeinträchtigen. Daher ist eine Anamnese sinnvoll, die die persönliche und berufliche Umgebung beleuchtet. Zu den Noxen, denen sich ein Individuum unfreiwillig und oft ohne es zu wissen aussetzt, gehören neben den Belastungen am Arbeitsplatz Umweltgifte wie Schwermetalle, Insektizide, Herbizide, Chemikalien und hormonartige Stoffe in der Nahrungskette. ■ Tab. 4.1 fasst Chemikalien zusammen, von denen angenommen werden kann, dass sie mit dem Endokrinium interferieren und die weibliche Reproduktion beeinflussen können. Die dort zusammengefassten Chemikalien werden gegenwärtig intensiv diskutiert, da die befürchtete, jedoch noch nicht bewiesene Abnahme der männlichen Fertilität (Rolland et al. 2013) am ehesten durch einen Konzentrationsanstieg der **Xenoöstrogene** in der Umwelt erklärbar ist (Auger et al. 1995; Carlsen et al. 1992; Kelce et al. 1998; Römbke 1995; Abdul-Karim 1985). Xenoöstrogene stellen östrogen oder antiandrogen wirksame Stoffe dar, die im menschlichen Organismus nicht synthetisiert werden und häufig aus industrieller Produktion stammen.

➤ **Wenn in den folgenden Ausführungen überwiegend von der Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfunktionen der Frau durch Umwelteinflüsse die Rede ist, sollte man nicht außer Acht lassen, dass die reproduktiven Funktionen des Mannes in derselben Weise betroffen sein können.**

**Bisphenol A** Da es zu Bisphenol A (BPA) in letzter Zeit besonders viele Publikationen gab, soll diese Noxe gesondert betrachtet werden. BPA hat eine östrogene Wirkung. BPA wird über die Nahrung aufgenommen und ist beispielsweise in Plastikflaschen als Weichmacher enthalten. Des Weiteren ist BPA in Epoxidharzen enthalten, die als Kleber, Füll- und Trägermaterialien verwendet werden. Die Hauptquelle der Aufnahme von BPA ist beim Menschen die Nahrung. Es ist in über 90% aller Menschen nachweisbar. Somit ist es weit verbreitet und aus Tieruntersuchungen ging hervor, dass BPA negative Effekte auf die Reproduktion hatte. Ein Expertenpanel hat den Effekt von BPA auf die Reproduktion zwar als vernachlässigbar eingestuft, wenn Frauen nicht beruflich damit umgehen (National Toxicology Programme 2012). Auch ein Review von 2009 schließt, dass niedrige orale Dosen von BPA keinen negativen Einfluss auf die Reproduktion haben (Goodman et al. 2009). Dennoch existieren einige Berichte über einen negativen Einfluss von BPA auf die Reproduktion:

- Bei Frauen aus dem IVF-Programm korreliert die BPA-Konzentration im Urin dosisabhängig mit einem Implantationsversagen (Ehrlich et al. 2012).

- BPA hat einen negativen Effekt auf die Eizellqualität. Frauen, deren Serumkonzentration an BPA höher lag, wiesen im Vergleich schlechtere Fertilisierungsraten auf. Ein negativer Effekt von BPA auf den Spindelapparat der Eizelle wird postuliert (Fujimoto et al. 2011).

2011 hat die EU-Kommission die Herstellung und das Inverkehrbringen von Babyflaschen mit Bisphenol A verboten. Gegenwärtig scheint die potenzielle Gefahr des Bisphenol A für die Reproduktion tatsächlich vernachlässigbar zu sein, wenn auch einige Studien mit kleinen Fallzahlen auf negative Effekte hinweisen.

**Noxen am Arbeitsplatz** Die reproduktionstoxikologische Forschung befasst sich zunehmend mit den möglichen Beeinträchtigungen der Fortpflanzungsfunktionen durch chemische und physikalische Noxen am Arbeitsplatz. Sie ist jedoch, insbesondere mit ihrem epidemiologischen Ansatz, mit einer Reihe schwerwiegender methodischer Schwierigkeiten behaftet. Letztere zeigen sich darin, dass sehr viele physikalische und chemische Noxen verdächtigt werden, nachteilige Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfunktionen zu haben, bei relativ wenigen jedoch ein definitiver Nachweis gelang. Da die Fähigkeit einer Frau sich fortzupflanzen auch vom reproduktiven Potenzial ihres Mannes abhängt, müssen toxikologische Untersuchungen dieser Art immer die Auswirkungen von Noxen auf beide Partner erfassen.

Die ► Übersicht (Fortpflanzungsfunktion) stellt zusammen, auf welchen Ebenen die Fortpflanzungsfunktionen beeinträchtigt sein können.

### Auswirkungen exogener Noxen auf die Fortpflanzungsfunktionen

- Verminderte Libido
- Beeinträchtigung der hypothalamo-hypophysären Funktionen
- Direkte Einwirkungen auf das Ovar (ruhende und reifende Follikel)
- Chromosomale Veränderungen und mutagene Effekte
- Störungen der sexuellen Funktionen (Libidoverlust, Impotenz, Ejakulationsstörungen)
- Chromosomale Anomalien
- Abnormer Spermatozoentransport
- Gestörte Spermatozoenproduktion mit:
  - Verminderung der Zahl
  - Morphologischen Störungen
  - Motilitätseinschränkungen
  - Eingeschränkter Fähigkeit, Oozyten zu penetrieren

Noxen können sich vielfältig auch auf die Fruchtanlage und den Fetus auswirken. Dies fasst die ► Übersicht zusammen (Fruchtanlage und Fetus).

**Tab. 4.1** Hauptvertreter der endokrinen Disruptoren in Nahrung und Umwelt, die die weibliche Reproduktion beeinflussen. (Nach Caserta et al. 2008)

Substanz	Exposition	Wirkung
Polychlorobiphenyl (PCB) und Dioxin	Nahrungskette (fettreich: Fisch, Milch) und Umwelt	Veränderung von Steroidhormonmetabolismus und -transport, Interaktion mit Schilddrüsenstoffwechsel, neuroendokrine Effekte
DDT und Metaboliten	Nahrungskette (fettreich: Fisch, Milch), Umwelt und Arbeitsplatz in Entwicklungsländern	Hauptsächlich östrogene Wirkung
Organochloride und Insektizide (Lindan)	Nahrungskette (fettreich: Fisch, Milch), Umwelt und Arbeitsplatz in Entwicklungsländern	Östrogene und/oder antiandrogene Interaktion mit dem Progesteronrezeptor
Triazole und Imidazole (Fungizide)	Nahrungskette, Umwelt und Arbeitsplatz in ländlichen Gebieten	Beeinträchtigung der Steroidhormonbiosynthese
Triazine (Herbizide)	Nahrungskette, Umwelt und Arbeitsplatz in ländlichen Gebieten	Effekte auf die HHG-Achse
ETU (Ethylenthiourea; »metabolite of ethylene bisdithiocarbamates«, z. B. Maneb) und Benzimidazole (Fungizide)	Nahrungskette, Umwelt und Arbeitsplatz in ländlichen Gebieten	Thyreostatische Effekte
Industrieprodukte und Produkte des täglichen Gebrauchs		
Nonyl- und Octylphenole (Reinigungsmittelzusätze)	Nahrungskette (Meeresfrüchte)	Östrogenagonist (ER- $\alpha$ )
Bisphenol A	Nahrungskette (durch Plastikverpackungen)	Östrogenagonist (ER- $\alpha$ )
Phthalate (Di-2-Hexylethyl-, Di-n-Butyl- etc.)	Nahrungskette (durch Plastikverpackungen, PVC, Deodorants etc.)	PXR-Agonist, Effekte auf Steroidhormonbiosynthese
Polybrominated flame retardants	Nahrungskette (fettreich: Fisch, Milch), Umwelt, Arbeitsplatz und elektronische Geräte	Interaktion mit PXR, dadurch Störung der Steroid- und Schilddrüsenregulation
Organotine	Nahrungskette (Meeresfrüchte)	Aromataseinhibition
Perfluorooctansulfonat	Nahrungskette, Plastik	Alteration der HHG-Achse
Parabene	Kosmetische Artikel	Östrogenagonist (ER- $\alpha$ und ER- $\beta$ )
Benzophenone (2,4-Methylbenzylidencamphor etc.)	UV-Schutz	Östrogenagonist (ER- $\alpha$ )
Cadmium	Nahrungskette (Mehl, Reis, Zucker, Meeresfrüchte) und Zigaretten	Östrogenagonist (ER- $\alpha$ )
Phytoöstrogene		
Isoflavone, Lignane etc	Nahrungskette (Soja, Gemüse) und Kosmetika	SERM, hohe Affinität für ER- $\beta$

DDT: Dichlordiphenyltrichloräthan; ER: Östrogenrezeptor; HHG: Hypothalamus-Hypophyse-Gonaden; PVC: Polyvinylchlorid; PXR: Pregnan-X-Rezeptor; SERM: selektiver Östrogenrezeptormodulator

#### Auswirkungen exogener Noxen auf Fruchtanlage und Fetus

- Störungen des Embryotransports und der Nidation
- Häufung chromosomaler Abnormalitäten
- Erhöhte Abortrate
- Kongenitale Fehlbildungen
- Wachstumsverzögerungen
- Veränderungen der Geschlechtsverteilung
- Erhöhte perinatale Sterblichkeit

- Postnatale Entwicklungsverzögerungen
- Postnatale Verhaltensstörungen
- Häufung bösartiger Tumoren in der frühen Kindheit
- Erhöhte Krankheitsanfälligkeit in der Kindheit

In **Tab. 4.2** sind einige als Schadstoffe bekannte Substanzen und ihre klinischen Auswirkungen zusammengefasst (Paul 1993). Es ist schwer nachzuprüfen, ob und in welchem Ausmaß sich diese Chemikalien außerhalb spezieller, be-

**Tab. 4.2** Einige als Schadstoffe bekannte Substanzen und ihre klinischen Auswirkungen. (Aus: Paul 1993)

Schadstoff	Eigenschaften und klinische Auswirkungen
Metalle	
Blei	Fortpflanzungs- und Entwicklungsgift, neurophysiologische Ausfälle
Cadmium	Anreicherung in der Plazenta, fetotoxisch, teratogen, spermatotoxisch, Libidosenkung
Quecksilber	Teratogen, Zyklusstörungen, Libidosenkung, bei Quecksilbervergiftung Impotenz
Pestizide	
Clordecone	Östrogene Wirkung, fetotoxisch, fraglich teratogen; Verwendung in etlichen Ländern verboten
DDT (Dichlordiphenyltrichlorethan)	Östrogene Wirkung, neurophysiologische Ausfälle, bei hohen Spiegel: Aborte und Frühgeburt sowie bei Männern Karzinome; Verwendung in etlichen Ländern verboten
Fungizide	
Äthylenoxid	Fetotoxisch
Äthylendibromid	Spermatotoxisch; Verwendung in etlichen Ländern verboten
Organische Lösungsmittel	
Tetrachlorkohlenwasserstoff	Fetotoxisch, spermatotoxisch
Toluene	Fetotoxisch, Zyklusstörungen, in hohen Dosen teratogen
Andere Stoffe	
Polychlorierte Biphenyle (PCB)	Östrogene Wirkung, fetotoxisch, neonatales PCB-Syndrom

sonders belasteter Arbeitsplätze auf die Fortpflanzungsfunktionen der Bevölkerung auswirken. Sicher ist aber, dass ein erheblicher Teil der ausgiebig untersuchten und als eindeutig schädlich nachgewiesenen Noxen aus der unmittelbaren Umgebung des Individuums selbst stammt. Das Individuum hat es also weitgehend selbst in der Hand, das Ausmaß seiner Exposition zu bestimmen.

- Früher Fruchttod
- Später Fruchttod
- Geschlechterquotient
- Geburtsgewicht
- Apgar-Wert
- Angeborene Fehlbildungen
- Frühkindliche und kindliche Morbidität und Mortalität

### 4.3 Methodische Probleme beim Nachweis von Schadstoffen

Will man das reproduktionstoxikologische Risiko einer fraglichen Noxe evaluieren, so ist festzulegen, anhand welchen Kriteriums man das Risiko abschätzt; die wichtigsten sind in der ► Übersicht (Kriterien reproduktionstoxikologischer Einflüsse) zusammengefasst.

#### Kriterien reproduktionstoxikologischer Einflüsse

- Sterilität der Frau oder des Mannes
- Schwangerschaftswahrscheinlichkeit pro Zeiteinheit (z. B. Zyklus)
- Zeitraum bis zur erwünschten Empfängnis (TTP= Time to pregnancy)
- Geburtenrate
- Schwangerschaftskomplikationen
- Frühgeburtlichkeit

Die Abschätzung eines reproduktionstoxikologischen Risikos ist dadurch erschwert, dass alle genannten Kriterien auch spontan auftreten, d. h. ohne dass Individuen spezifischen Noxen ausgesetzt gewesen sein müssen. Die Wahrscheinlichkeit, eine Noxe als solche zu erkennen und nachweisen zu können, hängt von der Häufigkeit des natürlichen Auftretens des beobachteten Ereignisses ab: Je seltener ein beobachtetes Ereignis eintritt, desto schwieriger ist es, diejenige Noxe nachzuweisen, welche die Häufigkeit dieses Ereignisses beeinflusst. Die oben zusammengestellten Kriterien haben eine recht unterschiedliche Sensitivität. Um beispielsweise eine 2-fache Zunahme eines bestimmten Ereignisses zu belegen, bedarf es einer sehr unterschiedlichen Zahl von Beobachtungen im Gesamtkollektiv – je nachdem, wie häufig das zur Untersuchung stehende Ereignis ohne die fragliche Noxe vorkommt (► Tab. 4.3; OTA-Project Staff 1984).

**Tab. 4.3** Erforderliche Größe eines Untersuchungskollektivs, um eine 2-fache Erhöhung eines reproduktiven Risikos nachzuweisen. (Mod. nach OTA-Project Staff 1984)

Ereignis/Parameter	Größe des Kollektivs
Einschränkung der Fruchtbarkeit (keine Schwangerschaft nach einem Jahr ungeschützten Verkehrs)	322 Paare
Fruchttod vor der 20. Woche	322 Schwangerschaften
Fehlbildungen oder Mangelentwicklungen	
Niedriges Geburtsgewicht	586 Lebendgeburten
Alle größeren angeborenen Fehlbildungen	631 Lebendgeburten
Neuralrohrdefekte	1819 Lebendgeburten
Schwere geistige Retardierung	8986 Lebendgeburten
Chromosomale Abnormalitäten	17.902 Lebendgeburten
Säuglingstod (vor Ablauf des 1. Lebensjahres)	1856 Lebendgeburten

#### 4.4 Soziales Umfeld und Lebensstil

Das soziale Umfeld eines Individuums beeinflusst dessen Verhalten und dessen Lebensstil auf vielfältige Weise und wirkt damit auch auf den Körper des Individuums ein. Die Folgen dieser Lebensstilfaktoren werden subjektiv häufig als Stress empfunden und objektiv als Stressreaktion ausgewiesen, die sich nachteilig auf Morbidität und Mortalität einer Person auswirken kann.

##### 4.4.1 Stress

Eine einheitliche Definition des Begriffs »Stress« gibt es bis heute nicht (Pacák u. Palkovits 2001). Stress kann man als **Bedrohung der Homöostase** begreifen. Auf jeden stressauslösenden Faktor (Stressor) reagiert der Organismus mit einer adaptiven Reaktion. Hormonaler Ausdruck einer adaptiven Reaktion ist die Aktivierung der HHN-Achse sowie des systemischen und adrenomedullären sympathischen Nervensystems. Als Folge der stressinduzierten Aktivierung beider Systeme findet man eine Erhöhung der Blutkortisol- und -katecholaminspiegel. Diese Hormone stellen die peripheren Arme des Stresssystems dar, dessen zentrale Komponenten in Hypothalamus (Nuclei paraventriculares) und Hirnstamm lokalisiert sind.

Das in verschiedenen dort lokalisierten Kernregionen synthetisierte Peptidhormon **CRH** (corticotropin-releasing hormone), das zusammen mit dem Peptidhormon **Arginin-Vasopressin** aus den genannten Kernarealen sezerniert wird, stimuliert die Sekretion von ACTH (adrenocorticotrop hormone, adrenokortikotropes Hormon) aus dem Hypophysenvorderlappen und damit indirekt die Kortisolsekretion aus

der Zona fasciculata der Nebennierenrinde. Zudem innerviert es noradrenerge Neurone des zentralen Stresssystems. Daneben vermag CRH endogene, opiatähnliche Peptide freizusetzen, wie beispielsweise das  $\beta$ -Endorphin aus der mit ACTH gemeinsamen metabolischen Vorstufe, dem Proopiomelanokortin. Dies führt zu einer relativen Schmerzarmut in Stresssituationen (► Kap. 15.2). Daneben sind eine Reihe weiterer CRH-Wirkungen bekannt, u. a. (Holsboer 1998):

- Verminderung der SWS-Phasen des Schlafs
- Verringerung der nächtlichen Wachstumshormonsekretion
- Verhaltensänderungen
- Blutdruckerhöhung
- Depressive Tachykardie

Das **sympathische Nervensystem** hat seinen Ursprung in Kernarealen des Hirnstamms. Präganglionäre Nervenfasern dieses Systems verlassen das Zentralnervensystem über die thorakalen und lumbalen Spinalnerven und enden in der Kette der para- und prävertebralen Ganglien des vertebralen Sympathikussystems. Die meisten setzen Noradrenalin frei, während das Nebennierenmark als Reaktion auf Stress Adrenalin sezerniert.

Droht die Homöostase des Organismus durch innere oder äußere Herausforderungen aus dem Gleichgewicht zu geraten, wird sowohl die HHN-Achse als auch der Sympathikus aktiviert, mit der Folge erhöhter Blutkonzentrationen von Kortisol und Katecholaminen (Adrenalin, Noradrenalin).

➤ **Häufiges Kennzeichen akuten und chronischen Stresses ist die Hemmung der hypothalamischen pulsilen Sekretion von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) als direkte Folge der vermehrten hypothalamischen CRH- und Endorphinfreisetzung. Die medikamentöse Hemmung der CRH- und Endorphinfreisetzung mit CRH- bzw. Opiatantagonisten (z. B. Naloxon) fördert die pulsatile GnRH-Sekretion und damit die Ovarfunktion.**

Die zentrale, d. h. durch normale bzw. mehr oder weniger erniedrigte Gonadotropinspiegel gekennzeichnete Ovarfunktionsstörung unterschiedlicher Ausprägung (im Kontinuum von der Corpus-luteum-Insuffizienz über den anovulatorischen Zyklusverlauf bis zur sog. hypothalamischen Amenorrhö) ist ein häufiges Begleitphänomen akuter und chronischer Stresssituationen (Xiao et al. 2002).

Neben der Hemmwirkung auf die Gonaden und damit auf die reproduktiven Funktionen hat die chronische Aktivierung der beiden Stressachsen multiple Auswirkungen auf Schmerzempfinden, Immun- und antiinflammatorische Reaktionen, Mastzell- und Histaminachse sowie Gefäßpermeabilität und Autoimmunprozesse. Eine chronische Aktivierung der HHN-Achse bei inflammatorischen oder Immunreaktionen führt zu adaptiven Reaktionen in dem Sinn, dass die stimulierenden Wirkungen von CRH und ACTH partiell abgeschwächt werden.



Psychischer Stress könnte die weibliche Fertilität v. a. bei Frauen mit verlängertem Zyklus beeinträchtigen. Die Wahrscheinlichkeit schwanger zu werden, betrug bei jungen Frauen, die hohem Stress ausgesetzt waren, 12,8% pro Zyklus, verglichen mit 16,5% in stressfreien Zyklen (Hjollund et al. 1999). Allerdings haben sich 2 Metaanalysen aus dem Jahr 2011 mit der Frage beschäftigt, ob Stress mit einer schlechteren Schwangerschaftschance bei assistierter Reproduktion verbunden ist. Beide Analysen kommen zu dem Ergebnis, dass kein (Boivin et al. 2011) bzw. nur ein geringer Effekt (Matthiesen et al. 2011) zu belegen sei.

➤ **Dass Stress zu einer Beeinträchtigung der Erfolgchancen einer Kinderwunschbehandlung führen soll, ist nicht ausreichend belegt.**

Für die Reproduktion relevante Stressoren sind in der ► Übersicht zusammengefasst:

#### Unter reproduktionsendokrinologischen Aspekten relevante Stressoren

- Chronischer psychischer Stress multiplen Ursprungs
- Falsches Essverhalten (Menge, Zusammensetzung, Zeitpunkt)
- Übergewicht, insbesondere die abdominal-viszerale Form
- Restriktives, streng kontrolliertes Essverhalten
- Chronischer exzessiver Alkoholkonsum
- Verschiebung des Tag-Nacht-Rhythmus (Schichtarbeit, Wechsel von Zeitzonen, gesellschaftliche Aktivitäten)
- Chronischer Schlafentzug unterschiedlicher Ursache
- Immobilisierung
- Chronischer exzessiver Sport, insbesondere bei untrainierten Individuen
- Andere (z. B. Kälte, Hypoglykämie, Blutverlust, Schmerz, Infektionen)

Es ist heute bekannt, dass genetisch bedingte, familiär gehäuft vorhandene Prädispositionen den individuellen Umgang mit Stressoren ebenso beeinflussen wie frühkindliche Prägungen in der unmittelbaren Postnatalperiode, möglicherweise sogar in der Intrauterinphase (Weinstock 2001). Der Ursprung von Vorlieben und Neigungen gegenüber einem als stressauslösend bekannten Lebensstil sowie einem bestimmten Genuss- und Essverhalten ist sicher komplexer Natur, dennoch ist ein erster Schritt zum angemessenen Umgang mit Stress bzw. zur Stressprävention eine entsprechende Information über die körperlichen Auswirkungen und die potenziellen Krankheitsfolgen eines stressfördernden Lebensstils (Chrousos u. Elenkov 2001, Holsboer 1998).

## 4.4.2 Schlaf

In der ► Übersicht (Endokrine und metabolische Folgen langfristigen Schlafentzugs) sind einige endokrine und metabolische Auswirkungen des veränderten Schlafverhaltens zusammengefasst.

#### Endokrine und metabolische Folgen langfristigen Schlafentzugs

- Verminderte Glukosetoleranz, Entwicklung einer Insulinresistenz
- Verminderte Konzentration des thyreoideastimulierenden Hormons (TSH)
- Verminderte Wachstumshormonkonzentration
- Erhöhte abendliche Kortisolkonzentration
- Übergewicht
- Aktivierung des Sympathikussystems
- Bluthochdruck
- Beeinträchtigung des Langzeitgedächtnisses

Schon akuter und kurzfristiger Schlafentzug erhöht die abendlichen (normalerweise niedrigen) Kortisolspiegel, aktiviert also unmittelbar dem Schlafentzug folgenden Tag die Stressachse (Leprout et al. 1997).

Der Schlaf wird auch durch den Menstruationszyklus beeinflusst. Die subjektive Qualität des Schlafs ist während der Menstruation am schlechtesten. Allerdings bleibt das Schlafmuster während des Zyklus relativ stabil. Allein eine Zunahme der Spindelfrequenzen und eine geringe Abnahme des REM-Schlafs während der Lutealphase sind zu verzeichnen. Schichtarbeiterinnen haben häufiger Zyklusstörungen und verlängerte Zyklen als Frauen ohne Schichtdienst (Baker u. Driver 2007). Perimenopausale Frauen schlafen zu Beginn und am Ende des Zyklus am schlechtesten (Kravitz et al. 2005). Die stressabhängigen Veränderungen der Schlafarchitektur ähneln denjenigen bei älteren und depressiven Menschen (Born u. Fehm 1998, Dodt et al. 1994, Spiegel et al. 1999, Vgontzas et al. 1999).

Die Auswirkungen körperlichen Trainings auf Schlafarchitektur und HHN-Achse hängen vom Ausmaß des Trainings und vom Trainingszustand ab. Untrainierte Personen reagieren in Form einer starken Stressreaktion mit Aktivierung der HHN-Achse, Verkürzung der gesamten Schlafzeit und der SWS-Phasen sowie häufig auch mit Menstruationsstörungen (Buguet et al. 1998).

## 4.4.3 Sport

Sportliche Betätigung, Aktivität und Fitness in angemessenem Maße sind für die reproduktive Funktion förderlich. Verbunden mit einer ausgeprägten und rigiden Kontrolle des Gewichtsverhaltens kann sportliche Betätigung allerdings auch Teilaspekt krankhaften Verhaltens sein (► Kap. 11).

## Auswirkungen von Sport auf Ovarfunktion und Fertilität

Die Fertilität von Frauen, insbesondere von Leistungssportlerinnen, die während ihrer sportlichen Betätigung Zyklusstörungen entwickeln, ist eingeschränkt. Die Ansprechbarkeit auf ovulationsinduzierende Maßnahmen (z. B. Clomifengabe) ist so lange vermindert, wie die sportlichen Aktivitäten nicht deutlich reduziert werden (DeCrée et al. 1991). Intensiv Sport treibende Frauen und Leistungssportlerinnen müssen sich also, wenn sie in einem überschaubaren Zeitrahmen schwanger werden wollen, gegen den Leistungssport entscheiden (► Kap. 9). Da die durch Leistungssport ausgelösten Zyklusstörungen in der Regel reversibel sind, dürfte die Fertilität nach Beendigung des Leistungssports wenig oder gar nicht eingeschränkt sein.

Es besteht breiter Konsens darüber, dass eine nicht übertriebene sportliche Betätigung, welche der langfristigen Gesundheit dient, gefördert werden sollte. Man geht von 150–200 min pro Woche aus. Zumindest für das PCOS ist ein Benefit von Bewegung und Diät belegt (Moran et al. 2011).

Abhängig von den weiter unten aufgeführten Einzelfaktoren können Ovarfunktion und Fertilität bei Sport treibenden Frauen in unterschiedlichem Ausmaß eingeschränkt sein. Die variabel häufig auftretenden ovulatorischen Funktionsstörungen sind als funktionelle Anpassung an den durch den Sport ausgelösten körperlichen Stress und an den erhöhten Energieverbrauch anzusehen. Dieses Adaptationsmodell basiert auf folgender, experimentell untermauerter Vorstellung (Petit u. Prior 2000):

- Die Ovarfunktionsstörung ist hypothalamischen Ursprungs und im Sinn einer Adaptation zu verstehen, die auf die Einsparung von Energie reserven ausgerichtet ist. Letztere würden sonst durch eine Schwangerschaft verbraucht werden.
- Auslöser dieser hypothalamischen Anpassung sind eine Reihe von physischen und psychischen Stressoren im Rahmen der sportlichen Betätigung.
- Das Ausmaß der zu beobachtenden Veränderungen (z. B. Abschwächung der Pulsatilität der GnRH- und damit der Gonadotropinsekretion; ► Kap. 2) hängt von der Intensität und der Dauer der körperlichen Betätigung sowie vom Trainingszustand ab.

Der hypothalamische Anpassungsprozess ist reversibel, und zwar unter der Voraussetzung, dass das Ausmaß des Trainings reduziert und/oder die stressinduzierte Aktivierung der Stressachse (HHN-Achse) im Rahmen eines Adaptationsprozesses vermindert wird (Petit u. Prior 2000). Einen solchen Anpassungsprozess spiegelt ► Abb. 4.1 wider: Während der ersten Monate körperlichen Trainings nimmt die Länge der Lutealphasen (und damit auch die Fekundabilität) mit zunehmender Trainingsintensität zunächst ab. Danach normalisiert sich die Ovarfunktion trotz des weitergeführten erheblichen, wenn auch reduzierten Trainings wieder.

Die wichtigsten Faktoren, die das Ausmaß einer Ovarfunktionsstörung determinieren, sind:

- Trainingsintensität
- Anpassung der Stressachse an die Trainingsintensität
- Energieverbrauch und -bilanz
- Trainingsdauer
- Sportart
- Körper-Masse-Index (Fettmasse)
- Art der Ernährung
- Essverhalten (restriktives Essen)
- Reifegrad der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse (gynäkologisches Alter)

Zu den endokrinen Faktoren, die der Stressachse sowie dem Fettgewebe entstammen und die Pulsatilität der GnRH- und Gonadotropinsekretion bei intensivem Sport beeinflussen, gehören u. a. **CRH**, **β-Endorphin**, **Adiponektin** und **Leptin**. Während CRH und β-Endorphin als Folge der Aktivierung der Stressachse vermehrt freigesetzt werden und die Pulsatilität der GnRH-Sekretion abschwächen, fördert das dem Fettgewebe entstammende Leptin die Pulsatilität der GnRH-Sekretion. Bei Fehlen einer angemessenen Fettmasse (body mass index von <19–20) ist Leptin allerdings nur in geringen Mengen vorhanden. Eine Leptingabe führt bei Frauen mit hypothalamischer Amenorrhoe zu einer Wiederaufnahme von regulären Zyklen und einer Erhöhung von Markern für den Knochenaufbau (Chou et al. 2011). Nach intensivem Training steigt das Adiponektin an (Plinta et al. 2012). Das erhöhte Adiponektin kann zu einer LH-Suppression und damit zur Anovulation beitragen.

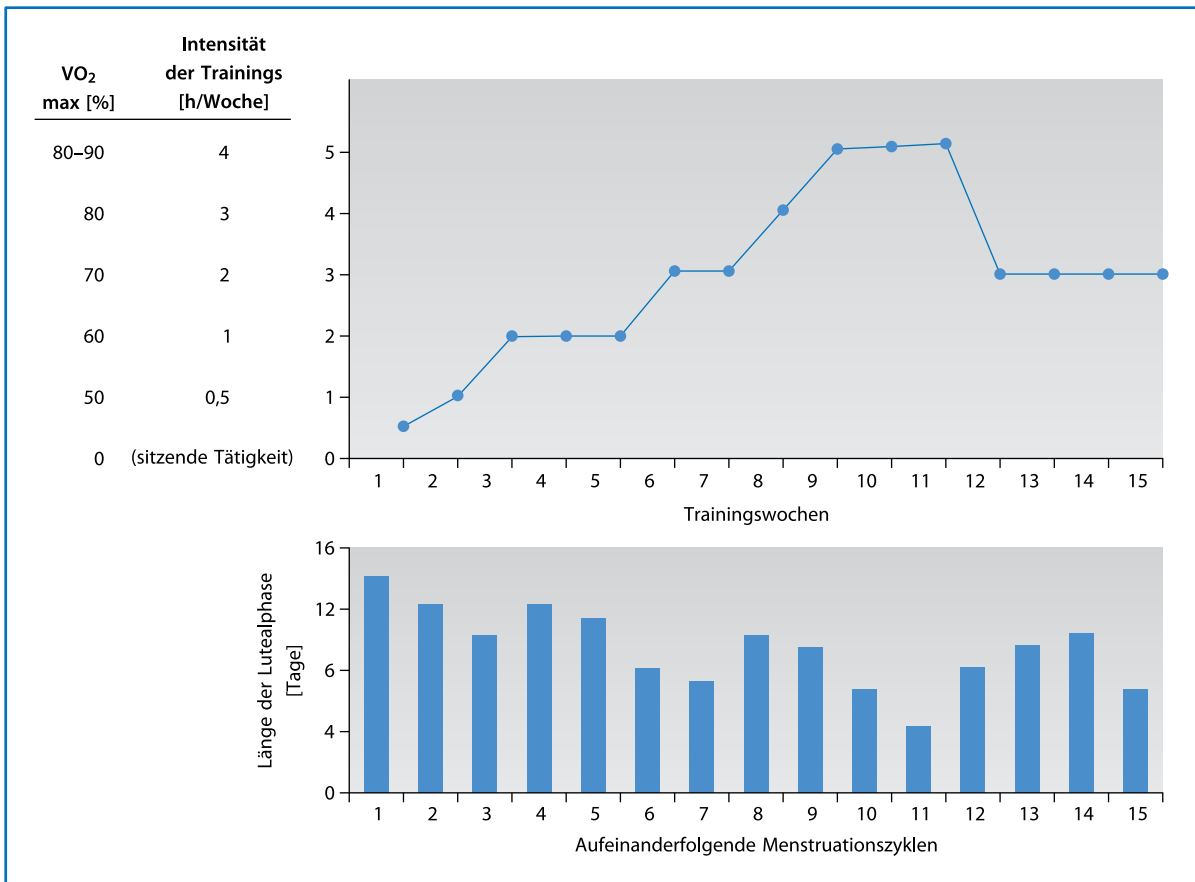
### ► Der Mangel an Leptin bei Untergewicht ist eine wichtige Ursache der verminderten bis fehlenden GnRH- und Gonadotropinpulsatilität und -sekretion und damit der Ovarfunktionsstörung.

Die verschiedenen Sportarten unterscheiden sich hinsichtlich des Intensitätsgrades der körperlichen Belastung, des Energieverbrauchs und des Verlusts an Körperfettmasse (► Abb. 4.2).

Eine Reihe von Studien belegt den engen funktionellen Zusammenhang zwischen der körperlichen Dauerbelastung bei intensiver sportlicher Betätigung (insbesondere bei Hochleistungssport), dem Trainingsgrad und dem Reifestadium der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse einerseits und der Häufigkeit sowie dem Ausmaß von Ovarfunktionsstörungen andererseits (Bullen et al. 1985, Cumming 1990, Dixon et al. 1984, Elias u. Wilson 1993, Feicht et al. 1978, Frisch 1984, Pirke et al. 1990, Pokan et al. 1992, Russell et al. 1984, Shangold et al. 1981, Warren 1989, 1991; Wolf 1994).

Das Ausmaß des Energieverbrauchs sowie der Trainingszustand des Organismus und die Reduktion der Körperfettmasse sind voneinander unabhängige Variablen, die die Häufigkeit und das Ausmaß von Ovarfunktionsstörungen beeinflussen. Wenn diese Variablen bei einigen Sportarten zusammen auftreten, ist zu erwarten, dass die Ovarfunktion besonders stark beeinträchtigt ist. Dies ist bei Sportarten der Fall, die durch hohe oder extreme körperliche Belastungen und eine deutliche Reduktion des Fettgewebes gekennzeichnet sind (z. B. Marathonlauf, Ballett). Ausdruck der aeroben



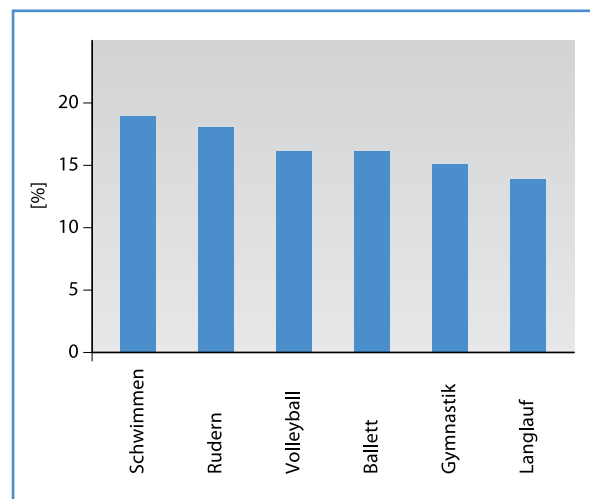


■ **Abb. 4.1** Anpassungsprozess der Lutealphasen. Die Abbildung illustriert, wie es bei einer zunächst untrainierten jungen Frau nach mehreren Trainingswochen wieder zur Normalisierung der Lutealphasenlänge kommt. (VO<sub>2</sub> max maximale Sauerstoffaufnahme). (Nach Petit u. Prior 2000)

Leistungsfähigkeit ist die maximale Sauerstoffaufnahme-fähigkeit, die beim Mittel- und Langstreckenlauf, beim Skilanglauf und beim Hochleistungsradspport deutlich höher ist als bei anderen Sportarten (z. B. Sprinten, Speer- und Diskuswurf; Pokan et al. 1992).

Das Minimalgewicht, das zur Aufrechterhaltung der Menstruation in Relation zur Körpergröße angegeben wird, geht aus ■ Tab. 4.4 hervor. Da das Auftreten der Menstruation bekanntlich nicht unbedingt einen ovulatorischen Zyklus impliziert, ist damit zu rechnen, dass das für eine stabile ovulatorische Funktion erforderliche Mindestgewicht höher ist als in ■ Tab. 4.4 angegeben.

Dass auch **mäßige sportliche Betätigung** bei wenig oder nicht trainierten Frauen ohne wesentliche Gewichtsreduktion zur Destabilisierung der ovulatorischen Ovarfunktion führt, ist seit längerer Zeit dokumentiert (Bullen et al. 1985, Broocks et al. 1990, Ellison u. Lager 1986, Harlow u. Matanoski 1991). Studentinnen, die sich nur vorübergehend für mehrere Wochen täglich sportlich betätigten (Dauerlauf von 6 bis später 16 km pro Tag), hatten fast alle eine Oligomenorrhö, anovulatorische Zyklen oder Lutealphasendefekte. Ihre Stressachse war offensichtlich noch nicht an das Aus-



■ **Abb. 4.2** Relativer Gewichtsanteil des Fettgewebes bei verschiedenen Sportarten. (Nach Warren 1985)

■ **Tab. 4.4** Vergleich des Mindestgewichts in Relation zur Größe zur Aufrechterhaltung der Menstruation. (Nach Frisch 1977)

Körpergröße (cm)	Menarche oder primäre Amenorrhö		Sekundäre Amenorrhö	
	Minimalgewicht, 10%-Perzentile (kg)	Durchschnittsgewicht, 50%-Perzentile (kg)	Minimalgewicht, 10%-Perzentile (kg)	Durchschnittsgewicht, 50%-Perzentile (kg)
135	30,3	34,9	33,9	38,9
137	31,2	36,0	34,9	40,1
139	32,1	37,0	35,9	41,2
141	33,0	38,0	36,9	42,4
143	33,8	39,0	37,9	43,5
145	34,7	40,1	38,9	44,7
147	35,6	41,1	39,9	45,8
149	36,5	42,1	40,9	47,0
151	37,4	43,1	41,9	48,1
153	38,3	44,2	42,9	49,3
155	39,2	45,2	43,9	50,4
157	40,1	46,2	44,9	51,5
159	41,0	47,2	45,9	52,7
161	41,9	48,3	46,9	53,8
163	42,7	49,3	47,9	55,0
165	43,6	50,3	48,9	56,1
167	44,5	51,4	49,9	57,3
169	45,4	52,4	50,9	58,4
171	46,3	53,4	51,8	59,6
173	47,2	54,4	52,8	60,7
175	48,1	55,5	53,8	61,8
177	49,0	56,5	54,8	63,0
179	49,8	57,5	55,8	64,1
181	50,8	58,5	56,9	65,3

maß des Trainings angepasst. Nach Beendigung der körperlichen Belastung, durch Verbesserung des Trainingszustands oder nach Reduktion der Sportintensität kam es in der Regel wieder zu Normalzyklen (Prior 1985). Dies zeigen auch Beobachtungen an amenorrhöischen Balletttänzerinnen, die nach verletzungsbedingten Ruhephasen wieder menstruierten (Warren 1989).

Am Beispiel von Hochleistungsschwimmerinnen lässt sich demonstrieren, dass Gewichtsdefizit und relativer Fettanteil am gesamten Körpergewicht nicht die ausschließlichen Faktoren sind, die das Ausmaß der Ovarfunktionsstörungen determinieren. Sie sind in der Phase des aktiven Trainings in der überwiegenden Zahl oligomenorrhöisch, obwohl sich Körpergewicht und relativer Fettanteil während der Phasen der Oligomenorrhö nicht von der Situation in den Phasen mit regulärer Menses außerhalb der Trainingszeit unterscheiden.

Die Oligomenorrhö ist also überwiegend durch die Aktivierung der Stressachse bedingt (Constantini u. Warren 1995).

➤ **Körperliche Dauerbelastungen können also unabhängig vom relativen Anteil des Fettgewebes zu Störungen der Ovarfunktion führen.**

Bei Sportlerinnen, die bereits vor der Menarche mit dem Hochleistungstraining anfangen, tritt diese deutlich später ein als bei denjenigen, die damit erst nach der Menarche beginnen (15,1 vs. 12,8 Jahre; Frisch et al. 1981, Malina et al. 1978).

### Sport und Knochendichte

Was das Risiko des vorzeitigen Knochenmasseverlusts betrifft, findet man bei Sportlerinnen mit Östrogenmangelphasen Hinweise auf einen vorzeitigen Knochenverlust bzw.

eine geringere maximale Knochenmasse, wenn der Hochleistungssport schon vor der Menarche einsetzt und mit einem längeren Östrogendefizit einhergeht. Warren (1989) berichtet z. B. über einen hohen Prozentsatz an Skoliosen und Stressfrakturen bei Balletttänzerinnen, insbesondere bei solchen mit verzögerter Menarche. Andere Autoren stellten eine Verminderung des Mineralgehalts der Wirbelsäule bei amenorrhoeischen Sportlerinnen fest (Fisher et al. 1986). Die mechanische Belastung des Skeletts durch die sportliche Betätigung allein scheint also die östrogenmangelbedingte negative Kalziumbilanz bei Sportlerinnen nicht auszugleichen.

Ob **Östrogene bei Hochleistungssportlerinnen mit Amenorrhö** wirksam und akzeptabel sind, wird kontrovers diskutiert (Drinkwater et al. 1984, 1986; Heath 1985, Lindberg et al. 1984, Lloyd et al. 1986, Marcus et al. 1985, Sperhoff u. Redwine 1980, Warren 1989). Da eumenorrhoeische Leistungssportlerinnen ihre Knochendichte besser halten und die Verletzungsgefahr ihres Gelenk- und Skelettsystems geringer ist als bei amenorrhoeischen Sportlerinnen, könnte eine Östrogen-Gestagen-Kombination das Skelett schützen. So bedingte eine triphasische Östrogen-Gestagen-Präparat bei Patientinnen mit hypothalamischer Amenorrhö im Vergleich zu Placebo eine Konzentrationssenkung der Marker des Knochenumbaus. Dieser Effekt kann den Knochenabbau vermindern (Grinspoon et al. 2003). Orale Kontrazeptiva führten im Vergleich zu Depotmedroxyprogesteronacetat und geringer im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen nach 12 Monaten zu einer leichten Zunahme der mittels DEXA (dual energy X-ray absorptiometry) bestimmten Knochendichte (Berenson et al. 2001). Allerdings kann die Gabe oraler Kontrazeptiva zur Verbesserung der Knochendichte nicht generell empfohlen werden, da einige andere Studien zeigen, dass dieser erwartete Benefit nicht erreicht wird (Strokosch et al. 2006).

Das Östrogendefizit ist nicht der einzige Grund für die verminderte Knochendichte von Sportlerinnen. Niedrigere IGF-I Spiegel, die chronisch aktivierte Stressachse mit erhöhter Kortisolausschüttung, eine negative Energiebilanz und die Nahrungsrestriktion sind weitere Faktoren (Christo et al. 2008). Eine Reduktion des Trainings, eine vermehrte Energiezufuhr, eine Kalzium- und Vitamin-D-Anreicherung durch Nahrung und Sonnenexposition und eine Leptingabe (die noch im experimentellen Stadium ist) sind weitere Maßnahmen, den Knochendichteabbau zu bekämpfen (Heinonen et al. 1993, Hetland et al. 1993, Marti 1991).

**! Cave**  
**Bisphosphonate sind bei jungen Frauen unzureichend evaluiert und sollten nicht verabreicht werden.**

### Sport während der Schwangerschaft

Zu diesem Thema wurden mehrere offizielle Empfehlungen ausgesprochen (American College of Obstetricians and Gynecologists 2002, die 2009 bestätigt wurde; SMA Sport Medicine Australia 2002). Basierend auf den Aussagen mehrerer großer Studien kann zusammenfassend festgestellt werden, dass die regelmäßige sportliche Betätigung einer gesunden Schwangeren in einem Ausmaß, das die anaerobe Schwelle

nicht überschreitet, weder dem Kind noch der Mutter schadet. Frauen, die in der 2. Schwangerschaftshälfte regelmäßig nicht länger als 20–30 min mit einer 40- bis maximal 80%igen Auslastung ihrer anaeroben Kapazität Sport treiben, entwickeln offensichtlich keine Schwangerschaftsprobleme. Insbesondere kommt es weder während noch nach den Übungen zu uterinen Kontraktionen. Solange also das Training dieses Ausmaß nicht überschreitet, sind Plazenta- und Geburtsgewicht eher etwas höher als bei nicht Sport treibenden Frauen. Sportliche Betätigung, deren Ausmaß über das oben beschriebene hinausgeht, kann mit einer Wachstumsverzögerung und einem fetalen Gewichtsverlust verbunden sein.

Gute Erfahrungen mit mäßiger sportlicher Betätigung hat man zudem beim Gestationsdiabetes gemacht (Artal 1990, Meyer et al. 1994).

Möglicherweise hat ein wie oben beschriebenes mäßiges Training in der Schwangerschaft neben den vorteilhaften Auswirkungen auf den mütterlichen Organismus langfristig positive Auswirkungen auf die Entwicklung des Kindes, sogar bis in dessen Kindheit hinein (verbesserte Stresstoleranz, verbesserte Funktionen des Zentralnervensystems, verminderte Entwicklung des Fettorgans; Clapp 2000).

Eine dänische Studie mit über 5000 gesunden Schwangeren zeigte in Hinblick auf Frühgeburtlichkeit bei Frauen, die eine moderate bis starke Freizeitsportaktivität ausübten, eine Risikoreduktion. Selbst eine leichte Aktivität war mit einer – wenn auch im Vergleich zu inaktiven Frauen geringeren – Risikoreduktion assoziiert (Hegaard et al. 2008).

### Zyklusabhängigkeit sportlicher Leistungen

Die allgemeine körperliche Leistungsfähigkeit variiert in den einzelnen Zyklusphasen nicht wesentlich. Während die motorische Koordination prämenstruell und während der Menstruation vermindert zu sein scheint, soll sie nach der Menstruation zunehmen. Die Daten hierzu sind allerdings nicht einheitlich (Davies et al. 1991, Quadagno 2000). Neuere Daten zeigen zudem, dass die körperliche Leistungsfähigkeit von Athletinnen nicht von der Zyklusphase abhängt (Shaharudin et al. 2011, Kishali et al. 2006).

### Sport und Reifegrad reproduktiver Funktionen

Der Reifegrad der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse ist eine wichtige Variable, welche die Reaktion der GnRH-Sekretion auf Stressoren wie Sport oder psychischen Trainingsdruck mitbestimmt. Junge Frauen brauchen ab ihrer Menarche ungefähr ein Jahrzehnt, bis sie eine stabile ovulatorische Funktion erreicht haben. Je geringer das sog. **gynäkologische Alter** (Anzahl der Jahre nach der Menarche) ist, desto labiler ist die hypothalamische GnRH-Sekretion. Wenn eine adolescente Frau schon vor Beginn sportlichen Trainings eine unregelmäßige Menses und anovulatorische Zyklen hatte, kann sich die präexistente Ovarfunktionsstörung mit dessen Aufnahme mit großer Wahrscheinlichkeit bis hin zu einer hypothalamischen Amenorrhö mit Östrogenmangel entwickeln.

Während die adrenale Androgensekretion bei pubertierenden Mädchen (Adrenarche) und damit die Pubesentwicklung unabhängig vom Ausmaß der sportlichen Betätigung

beginnt, gilt dies nicht für die Ovarfunktion (Menarche) und die von der Sexualhormonsekretion der Ovarien abhängige Brustentwicklung (Thelarche; Warren 1980).

- **Eine deutliche Verzögerung der Thelarche gegenüber der Pubarche ist deshalb ein Hinweis auf ein Östrogendefizit aufgrund einer Störung der Ovarfunktion, insbesondere bei Sportarten, die mit einem hohen Energieverbrauch und geringen Fettreserven einhergehen (Petit u. Prior 2000). Das erstmalig bei sportlicher Betätigung beobachtete Auftreten von Zyklusstörungen ist ein Hinweis darauf, dass zwei Körperfunktionen miteinander konkurrieren, nämlich die Stressachse und die Fortpflanzungsfunktion.**

### Sport und hormonale Kontrazeption

Hormonale Kontrazeptiva scheinen auf die sportliche Leistungsfähigkeit keinen wesentlichen Einfluss zu haben (Rechichi u. Dawson 2012, Quadagno 2000).

#### 4.4.4 Olfaktorische Einflüsse

In das Grenzgebiet von Umwelt- und Sozialfaktoren gehören olfaktorische Einflüsse auf Ovarfunktion und Fortpflanzungspotenzial. So sollen Duftstoffe des Achselschweißes in der Lage sein, den Zeitpunkt der Menses zu beeinflussen, wie man anhand einer partiellen Synchronisation der Menses bei College-Studentinnen beobachten konnte (Jarett 1984, McClintock 1971). Die ersten Beobachtungen von McClintock (1971), der zeigen konnte, dass sich die Menses von Studentinnen, die im selben Zimmer wohnen, tendenziell synchronisieren, wurden in der Folgezeit im Rahmen weiterer Untersuchungen bestätigt. Andere Forscher beobachteten ebenfalls eine Synchronisierung der Menses bei jeweils 2 miteinander befreundeten Studentinnen, nicht jedoch bei weiter entfernten Nachbarinnen (Graham u. McGrew 1980). Zudem ließ sich nachweisen, dass die beobachtete Synchronisierung der Menses auf Produkte der Axillarsekretion zurückzuführen ist (Preti et al. 1986, Russel et al. 1980). Deren Wirkung ist allerdings nicht geschlechtsspezifisch, denn eine Synchronisierung der Menses lässt sich auch durch Extrakte des Axillarsekrets von Männern auslösen (Cutler et al. 1986).

Stern und McClintock (1998) konnten zudem zeigen, dass sich der Zeitpunkt der Ovulation durch Pheromone verschieben lässt.

Offensichtlich beeinflusst das »Major-histocompatibility-complex«-(MHC-)System, das ein Teil des Immunsystems ist, den Körpergeruch und die Aufnahme desselben durch das olfaktorische System. Dies konnte bei jungen Frauen gezeigt werden, die im klinischen Experiment den Körpergeruch von Männern bevorzugten, die sich hinsichtlich ihres MHC-Systems deutlich von dem der Probandinnen unterschieden (Wedekind et al. 1995). Dieselbe Studie wies nach, dass hormonale Kontrazeptiva die Qualität der Wahrnehmung verändern. Ob diese als **Pheromone** bezeichneten chemischen

Signale des Schweißes das Verhaltensmuster und die Fortpflanzungsfunktionen von Frauen über ein wie bei Nagern vorhandenes sog. Vomeronasalorgan im Bereich des Nasenseptums oder über das olfaktorische System steuern, ist umstritten. Einige Befunde sprechen dafür, dass das bei vielen Menschen nachweisbare Vomeronasalorgan funktionell inaktiv ist (Keverne 2000).

**Androstandienon** ist eine steroidale Substanz, die in männlichem Schweiß und in Sperma nachweisbar ist und die ein Beispiel für ein Pheromon darstellt. Heterosexuelle Frauen, die an dieser Substanz rochen, wiesen eine höhere Konzentration von Kortisol im Speichel auf (Wyart et al. 2007). Ebenso veränderte sich die Wahrnehmung heterosexueller Frauen unter dem Einfluss von Androstandienon (Parma et al. 2012).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass sich die Bedeutung der Pheromone momentan in lebhafter Diskussion befindet und noch nicht ausreichend bewertet werden kann.

#### 4.4.5 Genussgewohnheiten und Medikamente

Zu den das Endokrinium und die reproduktiven Funktionen beeinflussenden Genussgewohnheiten gehören die Nahrungszusammensetzung, Tabak-, Rauschgift-, Alkohol- und Koffeinkonsum.

#### Nahrungszusammensetzung

Kontinuität, Umfang und Art des Nahrungsangebots sowie der für eine angemessene Ernährung erforderliche Energieaufwand beeinflussen alle Körperfunktionen und damit auch Endokrinium und Fortpflanzung. Die durch die Art und Weise des Nahrungsangebots induzierten Veränderungen des Endokriniums sowie die damit assoziierten Veränderungen von Morbiditäts- und Mortalitätsrisiken spielen bei Naturvölkern und in Hungerphasen eine wichtige Rolle. Im westlichen gesellschaftlichen Rahmen mit einem beliebigen Angebot an Nahrungsmitteln sind die nahrungsassoziierten Veränderungen des Endokriniums eher auf spezielle Verhaltensweisen, Essgewohnheiten und Besonderheiten des Lebensstils zurückzuführen.

Am besten sind in diesem Zusammenhang die **Phytoöstrogene** untersucht. Es gibt 2 Hauptklassen von Phytoöstrogenen:

- die Isoflavone (Daidzein, Genistein und Glycitein), die in Sojaprodukten wie Tofu und Sojamilch vorkommen und
- die Lignane (Enterolacton und Enterodiol), die in Vollkornprodukten, Früchten und Gemüse vorkommen.

Eine dritte Klasse von Phytoöstrogenen, die Coumestane, sind wenig untersucht. Menschen, die sich vegetarisch oder vegan ernähren, haben eine 5- bis 50-fach höhere Isoflavonkonzentration im Plasma (Peeters et al. 2007). Welche Auswirkungen das haben kann, ist in einigen großen Studien untersucht worden. So konnte in einer großen Longitudi-

nalstudie gezeigt werden, dass eine Exposition bei Mädchen vor dem 4. Lebensmonat mit Soja ein männlicheres Spielverhalten im Alter von 4 Jahren hervorrief (Adgent et al. 2011). Dieser Effekt war aber mit 5 Jahren nicht mehr nachweisbar. Ebenso wurde die Menarche dahingehend beeinflusst, dass es durch die frühe Sojaexposition zu einer früheren Menarche kam (Adgent et al. 2012). Höhere Isoflavon-Serumspiegel (Daidzein und Genistein) waren mit einer zentralen Pubertas praecox assoziiert (Kim et al. 2011). Zu Auswirkungen von Soja auf den Reproduktionstrakt existieren wenige Studien. Eine Arbeit mit knapp 20.000 Frauen weist darauf hin, dass Sojamilch im Säuglingsalter zu einer leicht häufigeren früheren Diagnose von Myomen im Erwachsenenalter führt (D'Aloisio et al. 2010).

In Studien zum **Brustkrebsrisiko** wurden die Hormonspiegel prä- und postmenopausaler Frauen untersucht, deren Nahrungszusammensetzung sich unterschied. Bei Vegetarierinnen, Veganerinnen und Frauen, die sich mit einer Mischkost ernährten, konnten keine Unterschiede in der Zykluslänge, den SHBG- und Estradiolspiegeln beobachtet werden. Frauen, die sich vegan oder vegetarisch ernährten, hatten einen niedrigeren BMI (Thomas et al. 1999). Die in früheren Studien geäußerte Assoziation von niedrigeren Östrogenspiegeln und höherem SHBG lässt sich wahrscheinlich auf den niedrigeren BMI zurückführen.

## Rauchen

Nach der Erhebung des statistischen Bundesamts von 2009 rauchen in der reproduktionsmedizinisch relevanten Altersgruppe ca. 30% der Frauen und 40% der Männer. Im Jahr 1999 waren es noch ca. 35% der Frauen und 45% der Männer. Der leichte Rückgang kann nicht darüber hinwegtäuschen, dass die Zahlen immer noch hoch sind. Daher werden auch die negativen Folgen des Rauchens auf die Reproduktion nicht abnehmen (Baron u. Persson 1993, Phipps et al. 1987, Stillman et al. 1986, 1988, Weisberg 1985).

Tabakkonsum kontaminiert den Organismus mit einem breiten Spektrum an Schadstoffen. In Tabak und Tabakrauch sind über 4000 Verbindungen nachgewiesen worden, deren bekannteste Vertreter zu den Reproduktionstoxinen zählen. Dies sind:

- Nikotin
- Alkaloide
- Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe
- Kohlenmonoxid
- Zyanid
- (Schwer-)Metalle, z. B. Kadmium

Mehrere epidemiologische Hinweise belegen deren **nachteilige Auswirkungen auf die Fertilität** (Mattison 1982). Zigarettenrauch, im Speziellen der Bestandteil Nikotin, beeinträchtigt die Hypothalamus-Hypophysen-Funktion (Hendrickx 1984), führt zur vermehrten Ausschüttung von Katecholaminen (Quigley et al. 1979) und hat offensichtlich auch nachteilige Auswirkungen auf Follikelreifung und Lutealfunktion (MacMahon et al. 1982, van Voorhis et al. 1996, Windham et al. 1999).

Dass die Bestandteile des Zigarettenrauchs nicht nur reversible Funktionsstörungen des hypothalamo-hypophysär-ovariellen Regelkreises bedingen, sondern auch **unmittelbare Schädigungen der Ovarien**, belegen Untersuchungen, denen zufolge starke Raucherinnen durchschnittlich 2–3 Jahre früher in die Postmenopause eintreten als Nichtraucherinnen (Daniell 1976, Jick u. Porter 1977, Mattison 1982). Andere Befunde sprechen für eine Verzögerung und eine Störung der Gametenentwicklung und der Implantation (Rice u. Yoshinaga 1980; Zenzes et al. 1997). Ein weiterer Mechanismus einer möglichen Fertilitätseinschränkung aufgrund des Rauchens ist der fehlgesteuerte Transport des Embryos im frühesten Stadium seiner Entwicklung durch die nikotininduzierte Adrenalinfreisetzung (Neri u. Eckerling 1969, Quigley et al. 1979), durch welche die Kontraktilität der glatten Muskulatur von Tuben und Uterus verändert werden kann. Eine schon früher beschriebene Häufung pathologischer Hysteroogramme bei Raucherinnen könnte man mithilfe eines solchen Mechanismus deuten (Droc u. Kopečný 1970).

Raucherinnen haben bei einer IVF-Behandlung eine niedrigere Chance auf eine Lebendgeburt und ein höheres Abortrisiko. Sie haben auch ein erhöhtes Risiko für eine Eileiterschwangerschaft (Waylen et al. 2009). Jüngst wurde dafür ein Zusammenhang vorgeschlagen. So reduziert das Rauchen die Genexpression von Genen der Tube wie BAD. Dadurch wird die Implantation des Embryos im Eileiter erleichtert (Horne et al. 2012).

Zudem ist die Rezeptivität der Gebärmutter bei Raucherinnen eingeschränkt (Soares et al. 2007). Worauf die beschriebene 3- bis 4-fache Häufung einer Placenta praevia bei rauchenden Schwangeren zurückzuführen ist, konnte noch nicht geklärt werden (Chelmow et al. 1996).

Nikotin und sein Abbauprodukt Kotinin werden im Zervixsekret angereichert (McLachlan et al. 1976; Sasson et al. 1985). Inwieweit dadurch die Vitalität von Spermatozoen beeinträchtigt wird, ist quantitativ schwer abzuschätzen.

Bei Raucherinnen ist zudem ein **erhöhtes Risiko einer Zervixdysplasie** beschrieben worden (Hellberg et al. 1983, Trevathan et al. 1983). Ein Zusammenhang zwischen Rauchen und dem In-situ-Adenokarzinom der Zervix ließ sich jedoch nicht feststellen (Nicklin et al. 1991). Lacey et al. (2001) beschreiben bei Raucherinnen ein leicht erniedrigtes Risiko für ein Adenokarzinom der Zervix und ein mäßig erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines zervikalen Plattenepithelkarzinoms. Raucherinnen haben zudem eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, jene Typen des humanen Papillomavirus zu erwerben, die ein hohes Risiko für die Entstehung eines Zervixkarzinoms bedingen (Syrjänen et al. 2007).

Während derzeit noch schwer quantifizierbar ist, in welchem Umfang sich das Rauchen auf einzelne Partialfunktionen der Fortpflanzung auswirkt, sind dessen nachteilige Einflüsse auf die Fruchtentwicklung gut dokumentiert. Es kann z. B. zu einer **fetalen Wachstumsretardierung** mit Spätfolgen für das Neugeborene kommen (Lindsay et al. 1997) (► Übersicht: Potenzielle reproduktionstoxische Auswirkungen des Rauchens). Das Ausmaß der Wachstumsretardierung hängt von der Anzahl der gerauchten Zigaretten ab. Die Feten fast aller Frauen, die während der Schwangerschaft eine oder



mehrere Packungen Zigaretten pro Tag rauchen, sind mangelentwickelt.

Umstritten ist noch, ob die Spontanaborte von Raucherinnen im Vergleich zu Nichtraucherinnen erhöht ist (Florack et al. 1994, Harlap u. Shiono 1980). Einige Autoren berichten über eine größere Häufigkeit von Spontanaborten chromosomal normaler Kinder bzw. von Infertilität bei Raucherinnen gegenüber Nichtraucherinnen (Mattison 1982; Tokuhata 1968). In einer australischen Longitudinalstudie, in der mehr als 14.000 Frauen beobachtet wurden, hatten diejenigen, die pro Tag mehr als 20 Zigaretten rauchten, eine doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit, eine oder mehrere Fehlgeburten zu erleiden, wie Frauen, die weniger rauchten (Mishra et al. 2000).

Die bekannte Mangelentwicklung von Feten rauchender Mütter dürfte auf die verminderte Durchblutung der uteroplazentaren Funktionseinheit zurückzuführen sein (Economides u. Braithwaite 1994, Rocha et al. 1998). Stark rauchende Schwangere haben durchschnittlich niedrigere Konzentrationen an humanem Plazentalaktogen und Estriol. Die Spiegel des mütterlichen Carboxyhämoglobins sowie die Kadmiumkonzentrationen im mütterlichen und fetalen Blut nehmen zu. Die bei Raucherinnen wohl als Folge einer vermehrten Dopaminfreisetzung häufig festzustellenden niedrigeren Prolaktinspiegel wirken sich offensichtlich nicht auf die Milchsekretion aus. Die häufiger zu beobachtende Kropfbildung könnte auf den Thiozyanatgehalt des Zigarettenrauchs zurückzuführen sein (Christensen et al. 1984, Hegedues et al. 1985, Mochizuki et al. 1984).

Zunehmende Aufmerksamkeit findet auch das **Passivrauchen**, ohne dass schädigende Auswirkungen auf die Reproduktion bisher schlüssig belegt werden konnten (Bottoms et al. 1982, Hauth et al. 1984, Rebagliato u. Bolumar 1995; Rubin et al. 1986). Passives Rauchen war in einer italienischen Fall-Kontroll-Studie allerdings mit einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt vor der 35. Schwangerschaftswoche assoziiert (Fantuzzi et al. 2007).

#### Potenzielle reproduktionstoxische Auswirkungen des Rauchens

- Gestörte Spermatogenese
- Störungen von Östrogensynthese und -metabolismus
- Funktionelle relative Sterilität infolge von Zyklusstörungen
- Zunahme der tubaren Sterilität
- Erhöhung der Eileiterschwangerschaftsrate
- Zunahme der Abortrate
- Plazentationsstörungen
- Geringere Lebendgeburtsrate nach IVF
- Geringes Geburtsgewicht durch fetale Wachstumsretardierung
- Höhere intrauterine Todesrate
- Zunahme der Häufigkeit einer vorzeitigen Geburt
- Steigerung der perinatalen Mortalität
- Früheres Klimakterium
- Zunahme des Risikos osteoporotischer Frakturen

## Rauschgifte

In einem italienischen Kollektiv von Paaren, die sich einer IVF/ICSI-Behandlung unterzogen, konnte bei knapp 5% ein Drogenkonsum nachgewiesen werden. Cannabis wurde von 4% und Kokain von 1% konsumiert (Pichini et al. 2012). Bei Frauen, die in eine britische Klinik mit einer geplanten Schwangerschaft zur Vorsorge kamen, erhöhte sich die Zahl derer, die Drogen konsumierten, im Vergleich der Jahre 2001 und 2007 von 2,7% auf 3,7% (Killick et al. 2009). Diese Zahlen belegen, dass der Drogenkonsum ein nicht unerhebliches und eher zunehmendes Problem darstellt.

Die Auswirkungen von Rauschgiften auf die Fortpflanzungsfunktionen sind von denen des Zigaretten- und Alkoholkonsums schwer zu trennen, da ein großer Teil der Süchtigen zusätzlich raucht und Alkohol konsumiert (Fried et al. 1984, Smith u. Asch 1987, Weiner et al. 1983). Hinzu kommt, dass sich Süchtige häufig in einem schlechten Allgemeinzustand befinden, mangelernährt sind und zu Infektionskrankheiten im Bereich des Genitaltrakts sowie zu Hepatiden neigen.

Zu den am häufigsten konsumierten Rauschmitteln gehören Marihuana, Heroin, Kokain, Lysergsäurediethylamid (LSD), Psychopharmaka, Amphetamine und Metaqualon. Epidemiologische Daten zeigen einen Rückgang der Fertilität bei Marihuana und Kokaingebrauch. Die in Marihuana enthaltene Substanz  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (THC) und Heroin hemmen die Freisetzung des luteinisierenden Hormons (LH) und des follikelstimulierenden Hormons (FSH) und stören auf diesem Weg die Gonadenfunktion (Asch et al. 1979a, b, Smith et al. 1979, Stauber et al. 1982). Kokain scheint für ein höheres Risiko für eine tubare Sterilität, Marihuana mit einer gestörten Ovarfunktion verbunden zu sein (Mueller et al. 1990). Es wird allerdings auch berichtet, dass die Zeit bis zum Eintritt einer Schwangerschaft bei einigen Frauen mit regelmäßigem Marihuana- oder Kokainkonsum kürzer sei als bei Frauen, die diese Drogen nie eingenommen haben (Joesoef et al. 1993). Dies kann aber auch an einem größeren Risikoverhalten unter Drogen mit häufigerem ungeschütztem Geschlechtsverkehr liegen.

Sexualsteroiden können das Verhalten von Drogensüchtigen verändern. Aus Tierversuchen ist bekannt, dass Östrogen das Drogensuchverhalten fördert, wohingegen Progesteron und sein Metabolit Allopregnanolon den Effekte von Östrogen konterkariert (Carroll u. Anker 2010).

Bei einigen Abhängigen findet man als Folge einer verminderten Dopaminfreisetzung erhöhte Prolaktinspiegel (Smith 1983). Auch andere im Zentralnervensystem wirksame Drogen wie Narkotika, Barbiturate und Tranquilizer beeinträchtigen die Gonadotropinsekretion, teilweise über den Mechanismus der Hyperprolaktinämie (► Kap. 7). Die Folge dieser zentralnervösen Auswirkungen von Drogen sind bei der überwiegenden Anzahl rauschgiftsüchtiger Frauen Zyklusstörungen, eine dadurch eingeschränkte Fertilität, Abnahme der Libido und – als spezielle Form einer Zyklusstörung – ein Galaktorrhö-Amenorrhö-Syndrom (Gebbe 1984).

Schwangerschaften drogenabhängiger Patientinnen sind durch ein erhöhtes Risiko gekennzeichnet, und zwar aus vielfältigen Gründen und nicht nur aufgrund der Drogen. So fin-



det man beispielsweise bei Heroinabhängigen häufiger Aborte, Extrauterinschwangerschaften und mangelentwickelte Kinder (Meriggi u. Mansueto 1980). Einige Autoren berichten zudem über eine dosisabhängige Verkürzung der Schwangerschaftsdauer bei Marihuana inhalierenden Frauen (Fried et al. 1984). Andere können dies nicht bestätigen, stellen aber eine Verminderung des durchschnittlichen Geburtsgewichts fest (Greenland et al. 1982). Neuere Daten zeigen eine verminderte Vaskularisierung der Plazenta und geringeres Geburtsgewicht bei Kokainabusus der Mutter (Ortigosa et al. 2012).

## Alkohol

Dass chronischer und übermäßiger Alkoholkonsum die männlichen Fortpflanzungsfunktionen schädigt, ist hinreichend bekannt. Alkoholabhängige neigen zu Impotenz, verminderten Testosteronspiegeln, testikulärer Atrophie, herabgesetzter Fertilität und Gynäkomastie. Bei Frauen ist Alkohol mit einer verminderten Fertilität und erhöhter Abortrate assoziiert (Eggert et al. 2004, Grodstein et al. 1994, Harlap u. Shiono 1980, Kline et al. 1980). Der genaue Mechanismus ist allerdings unklar und die Datenlage ist kontrovers. So konnte Alkohol z. B. die Ovarfunktion, beurteilt anhand der Zählung der antralen Follikel und der Konzentrationsmessung von Inhibin B, FSH und Estradiol, nicht negativ beeinflussen (Kinney et al. 2007). Möglicherweise kommt es bei einigen Alkoholikerinnen zu einer alkoholinduzierten Lutealinsuffizienz. Bei chronischem Alkoholismus ist auch die Stressachse (HHN-Achse) aktiviert, was die Ovarfunktion variabel beeinträchtigen kann.

Die deletären Auswirkungen von schwerem Alkoholmissbrauch auf den Fetus sind seit Langem bekannt und in Publikationen über das Alkoholsyndrom bei Kindern eindrucksvoll dargestellt (Bierich 1978, Jones u. Smith 1973, Lemoine et al. 1968). Alkoholkonsum in der Schwangerschaft ist die quantitativ bedeutendste teratogene Noxe. Eine **Alkohol-embryopathie** findet man bei einem Drittel aller Kinder schwerer Alkoholikerinnen und bei 14% der Kinder mäßiger Trinkerinnen (Ouelett et al. 1977). Alkohol überwindet leicht die Plazenta. Da im Fetus noch keine Möglichkeit besteht, den Alkohol aus dem Blut zu filtrieren, entfaltet dieser seine volle Wirkung und führt zum fetalen Alkoholsyndrom.

- **Alkohol und seine Abbauprodukte haben nicht nur unmittelbare toxische und teratogene Wirkungen, sondern beeinträchtigen auch das Immunsystem und erhöhen dadurch die Anfälligkeit für Virusinfektionen. Auf diese Weise kann die Häufigkeit teratogener Schädigungen über die unmittelbaren toxischen und teratogenen Wirkungen des Alkohols hinaus erhöht sein (Heine 1981).**

Hinzu kommt, dass die meisten Alkoholikerinnen auch Raucherinnen sind, dass viele von ihnen Drogen einnehmen und dass sie oft mangel- und unterernährt sind. Chronischer Alkoholismus führt zu einem Mangel an Thiamin, Pyridoxin und Folat, an Substanzen also, die für die zerebrale Differenzierung und für die Prävention von Neuralrohrdefekten essenziell sind (Baker et al. 1975).

Derzeit wird kontrovers diskutiert, ob die Evidenz ausreichend ist, um Frauen zu raten, während der Schwangerschaft gar nicht zu trinken, und wie schädlich kleinere Mengen an Alkohol zu welchem Zeitpunkt der Schwangerschaft sind (O'Brien 2007). Eine rezente Dänische Kohortenstudie konnte keinen negativen Effekt von mildem und moderatem Alkoholkonsum während der Schwangerschaft zeigen. Im Alter von 5 Jahren wurde bei den Kindern ein Wechsler-Intelligenztest durchgeführt. Der IQ war gleich, unabhängig davon, ob die Mütter abstinent waren, oder milde bis moderate Mengen an Alkohol während der Schwangerschaft konsumiert hatten (Falgreen et al. 2012). Es ist allerdings zu hinterfragen, ob die Testperformance eines 5-jährigen Kindes die wahre psychosoziale Entwicklung widerspiegelt.

- **Die derzeit gültigen Empfehlungen in Deutschland, England, in den USA und von der Weltgesundheitsorganisation raten in der Schwangerschaft klar zur absoluten Alkoholabstinenz.**

## Koffein

Koffein ist in Kaffee, Tee, Cola und vielen anderen Lebensmitteln enthalten. Ähnlich wie bei Alkohol wurde bei Männern in Abhängigkeit von der Menge des konsumierten Koffeins eine Zunahme von Fertilitätsstörungen beobachtet (Parazzini et al. 1993). Hinweise auf Ovarfunktionsstörungen durch den Genuss von Koffein sind schwer zu interpretieren, da oft eine enge Beziehung zu einem erhöhten Zigarettenkonsum besteht. Eine direkte Beeinflussung der Ovarfunktion durch Koffein wird nicht vermutet (Olsen 1991). Bei Genuss von mehr als 300 mg Koffein pro Tag (entspricht mehr als 3 Tassen Kaffee) soll die Fekundabilität (Konzeptionswahrscheinlichkeit pro Zyklus) um ein Viertel reduziert sein (Hatch u. Bracken 1993). Einer kürzlich erschienenen Untersuchung zufolge ist die Fruchtbarkeit erst bei 5 und mehr Tassen Kaffee pro Tag eingeschränkt. In dieser prospektiven Follow-up-Studie an knapp 4000 dänischen Frauen waren die Zeitdauer bis zur Schwangerschaft und die Abortrate erhöht. Die Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten nach einer IVF-Behandlung waren deutlich um 50% bzw. 40% reduziert (Kesmodel et al. 2012).

## Medikamente

Ebenso wie nichtmedikamentöse Schadstoffe können Medikamente die Fortpflanzungsfunktionen auf verschiedenen Ebenen beeinträchtigen. Sie können sowohl die Hypothalamus-Hypophysen-Funktionseinheit stören als sich auch direkt nachteilig auf die Ovarien auswirken. Über ihre Auswirkungen auf die Verstoffwechselung von Hormonen in Leber und Niere haben sie Einfluss auf andere endokrine Organe, die ihrerseits mit der Gonadenfunktion oder anderen Partialfunktionen der Fortpflanzung funktionell zusammenhängen.

Zu den Medikamenten, welche die zentralnervösen reproduktiven Funktionen beeinflussen, gehören alle Psychopharmaka, Schlafmittel und anderweitige Medikamente, die zu Änderungen der Prolaktinsekretion führen.

Für die Funktion endokriner Organe und für die Fortpflanzungsfunktionen sind auch diejenigen Medikamente relevant, welche die Schilddrüse oder die Nebennierenrinde beeinflussen bzw. bei gestörter Organfunktion zur Substitution verwendet werden (z. B. Schilddrüsenpräparate, thyreostatisch wirksame Medikamente, Gluko- und Mineralokortikoide, Sexualhormone).

Barbiturate, Antikonvulsiva, einige Antibiotika und Tuberkulostatika können Leberenzyme aktivieren und auf diese Weise den Stoffwechsel von Sexualsteroiden beeinflussen, z. B. in Form einer erhöhten Abbaurate derselben (► Übersicht: Teratogene Medikamente). Wenn Medikamente Ovar- und Trophoblastfunktionen auf direktem oder indirektem Weg beeinträchtigen und mehr oder weniger ausgeprägte Ovarfunktionsstörungen auslösen können, so ist nicht auszuschließen, dass unter ihrer Einnahme auch die Abortrate erhöht ist.

#### Sicher oder wahrscheinlich teratogene Medikamente (mod. nach Knörr et al. 1989)

- Thalidomid
- Folsäureantagonisten (Aminopterin, Methotrexat)
- Einige Steroidhormone (virilisierende Wirkung beim weiblichen Fetus, feminisierender Effekt beim männlichen)
- Diethylstilbestrol
- Retinoide (Etretinat)
- Antikonvulsiva
- Coumarinderivate
- Zytostatika (Alkylanzien, Alkaloide)
- Antibiotika

Heparin verursacht keine Fehlbildungen, kann aber Blutungen provozieren und dadurch den Fetus gefährden (Kalter u. Warkany 1983).

Zytotoxisch wirksame Medikamente (Chemotherapeutika) schädigen nicht nur in unterschiedlichem Ausmaß die Leibesfrucht, sondern zerstören auch das Keimepithel und können somit ein Climacterium praecox auslösen (Damewood u. Grochow 1988).

Eine Zusammenfassung zu Arzneimittelwirkungen und -verordnungen in der Schwangerschaft findet sich bei Schaefer, Spielmann et al. (2011).

## 4.5 Synopsis

Die vorliegende Darstellung belegt, dass und auf welche Weise das Fortpflanzungspotenzial und das Endokrinium eines Individuums in seine Umwelt eingebunden und von dieser beeinflusst werden. Umwelt ist jedoch nicht nur ein unveränderliches Schicksal. Vielmehr gestaltet ein Individuum seine Umwelt auf mannigfaltige Weise selbst. Die von Menschenhand verursachte Kontamination von Erde, Gewässern, Luft und der Nahrungskette ist hierbei ein weniger gravierender

Aspekt als die Schadstoffe, denen das Individuum als Folge seines selbst zu verantwortenden Lebensstils (z. B. Rauchen, Alkohol- und Drogenkonsum und Ernährung) ausgesetzt ist.

Zu den Umweltfaktoren mit Relevanz für das Endokrinium und das Fortpflanzungspotenzial gehört auch das soziale Umfeld, welches das Individuum vielfältig prägt und seine Lebens-, Arbeits- und Genussgewohnheiten sowie das Schlafverhalten beeinflusst. Sportliche Betätigung, Ernährungsgewohnheiten sowie psychische Interaktionen zwischen Individuum und sozialem Umfeld sind weitere Möglichkeiten, um alle Funktionen des Organismus zu beeinflussen oder gar zu beeinträchtigen. Die endokrinen und Stoffwechselmechanismen, mithilfe derer der Informationsaustausch zwischen Mensch und Umgebung erfolgt und Organfunktionen beeinflusst werden, sind zumindest in dem Maß bekannt, dass ein Individuum die Mechanismen schädlicher Einflüsse kennen und vermeiden kann. Dies trifft insbesondere für solche nachteiligen sozialen Umgebungs- und Verhaltensfaktoren zu, für die das Individuum unmittelbar und selbst verantwortlich ist.

Ein Arzt, der sich mit der Differenzialdiagnostik von Fortpflanzungsstörungen und des gestörten Endokriniums befasst, muss die in diesem Kapitel zusammengefassten funktionellen Zusammenhänge kennen und in seine diagnostischen sowie therapeutischen Überlegungen einbeziehen.

## 4.6 Testfragen

Die Lösungen zu den Fragen finden Sie im Serviceteil.

1. Auswirkungen von Kaffee auf die Fertilität sind:
  - a. Nicht untersucht
  - b. Erst bei mehr als 3–4 Tassen pro Tag nachweisbar
  - c. Schon bei einer Tasse täglich nachweisbar
2. Zu den Phytoöstrogenen zählen:
  - a. Lignane
  - b. Kumorine
  - c. Phthalate
3. Bei Leistungssportlerinnen ist folgende Konstellation nachweisbar:
  - a. Leptin und Adiponektin sind erniedrigt
  - b. Leptin ist erniedrigt und Adiponektin erhöht
  - c. Leptin und Adiponektin sind erhöht
4. Welche Aussage zu Drogen trifft zu?
  - a. Der Nikotinabusus fertiler Frauen nimmt zu
  - b. Der Marihuana und Kokainkonsum fertiler Frauen nimmt zu
  - c. Der Kombinationsabusus ist sehr selten
5. Die Leistungsfähigkeit von Sportlerinnen hängt ab von
  - a. Zyklusphase
  - b. Einnahme oraler Kontrazeptiva
  - c. Keinem von beiden
6. Die beste Maßnahme, um den Knochen einer Leistungssportlerin zu schützen ist:
  - a. Östrogengabe
  - b. Östrogen/Gestagengabe
  - c. Reduktion des Trainings

7. Welche Empfehlung zu Sport in der Schwangerschaft trifft zu?
  - a. Kein Sport
  - b. Moderater Sport
  - c. Es existieren keine Empfehlungen
8. Langfristiger Schlafentzug führt zu
  - a. Erhöhten Kortisolspiegeln
  - b. Untergewicht
  - c. Aktivierung des Parasympathikus
9. Wie beeinflusst Stress den Erfolg einer Kinderwunschbehandlung?
  - a. Klar negativ
  - b. Klar positiv
  - c. Wahrscheinlich nicht signifikant
10. Bisphenol A
  - a. Ist in Epoxidharzen und Plastikflaschen enthalten.
  - b. Es existieren keine negativen Daten zum Einfluss von Bisphenol A auf die Reproduktion.
  - c. Hat wahrscheinlich keinen signifikanten Effekt auf die Fertilität.

## Literatur

---

Die Literatur finden Sie unter ► <http://extras.springer.com/978-3-642-38042-6>

Klinische Endokrinologie für Frauenärzte

Leidenberger, F.; Strowitzki, Th.; Ortmann, O. (Hrsg.)

2014, XIV, 691 S. 199 Abb., 100 Abb. in Farbe. Mit

Online-Extras., Hardcover

ISBN: 978-3-642-38042-6