

SPECULUM

Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen

Dietrich W, Tempfer C

Schilddrüsenhormone und Schwangerschaft

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2007; 25 (3)
(Ausgabe für Schweiz), 9-9*

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2007; 25 (3)
(Ausgabe für Österreich), 9-12*

Homepage:

www.kup.at/speculum

**Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031112 M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Schilddrüsenhormone und Schwangerschaft

W. Dietrich, C. Tempfer

Seit bekannt ist, daß Schilddrüsenerkrankungen bei Schwangeren erhebliche Einflüsse sowohl auf den Schwangerschaftsverlauf als auch auf die Gesundheit des geborenen Kindes ausüben, stellt sich die Frage, wie genau man Schwangere dahingehend untersuchen und gegebenenfalls behandeln soll. Der Diskussionsprozeß ist noch nicht abgeschlossen, was auch zu unterschiedlichen Empfehlungen diverser Fachgesellschaften bzw. verschiedener Länder geführt hat. So wird zum Beispiel das Routinescreening des basalen Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) von dem American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) bis heute nicht empfohlen [1].

Physiologische Veränderungen in der Schwangerschaft

Die Physiologie der Schilddrüse verändert sich in der Schwangerschaft, was zu einigen Abweichungen gegenüber dem klinischen Normalbild führt:

Im ersten Trimenon führen die erhöhten humanen Choriongonadotropin- (hCG-) Spiegel zu einer gleichmäßigen Proliferation der Schilddrüsenepithelzellen, da hCG eine strukturelle Ähnlichkeit mit TSH aufweist. Daraus resultieren eine Vergrößerung des SD-Volumens sowie eine verstärkte Vaskularisation [2]. Diesen Effekt gleicht die Hypophyse teilweise aus, wodurch auch bei normothyreoten Schwangeren das TSH bis auf Werte an der Untergrenze des Normbereiches (0,1 mU/l) absinkt, was zu einiger diagnostischer Verwirrung führen kann. Dieser Effekt wird mit Fortdauer der Schwangerschaft aber wieder schwächer, sodaß etwa ab der 12. Schwangerschaftswoche (SSW) die TSH-Spiegel wieder die Ausgangswerte erreicht haben.

Die erhöhten Östrogenspiegel führen in der Schwangerschaft zu einer kontinuierlichen Erhöhung von Thyroxin-bindendem Globulin (TBG), wodurch der relative Anteil des freien Thyroxins (fT4) abnimmt. Die fT4-Spiegel verbleiben allerdings innerhalb des Referenzbereiches. Ab der 12. SSW beginnt die fetale Schilddrüse mit der Thyroxinsynthese und nimmt verstärkt Jod auf. Die kindliche Entwicklung, besonders die des Gehirns, benötigt aber schon in den früheren Wochen eine ausreichende Menge an Schilddrüsenhormonen, die somit vollständig von der Mutter bereitgestellt werden müssen.

Schilddrüsenunterfunktion

Die Häufigkeit der klinisch manifesten Hypothyreose beträgt zwischen 1,4 und 3 pro 1000 Schwangerschaften [3]. Die Leitsymptome Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Haarverlust und vermehrte Kälteempfindlichkeit werden häufig mit der Schwangerschaft selbst assoziiert und somit verkannt. Darüber hinaus sind viele Patientinnen mit Hypothyreose auch klinisch symptomlos. Eine aktuelle Kohortenstudie zeigt in diesem Sinne, daß mindestens ein Drittel aller manifesten Hypothyreosen unentdeckt bliebe, wenn man nur bei Schwangeren mit anamnestischer Schilddrüsenerkrankung oder Autoimmunerkrankung der Schilddrüse den TSH-Wert bestimmen würde [4]. Schwangere mit manifester Hypothyreose haben ein erhöhtes Risiko für Aborte, Präeklampsie und vermindertes Geburtsgewicht. Verbreitete Ursachen sind relativer Jodmangel sowie in der Vergangenheit abgelaufene entzündliche Schilddrüsenerkrankungen, v. a. die Hashimoto-Thyreoiditis. Generell sollten bei Verdacht auf Schilddrüsendysfunktionen sowohl TSH als auch fT4 bestimmt werden. Typischerweise stehen bei der Hypothyreose erhöhte TSH-Werte erniedrigten fT4-Werten gegenüber.

Therapeutisch sollte eine euthyreote Stoffwechsellage angestrebt werden. Die Substitution erfolgt am besten mit T4-Präparaten. Sie sind rasch und gleichmäßig bioverfügbar, ein Vorteil von kombinierten T3+-T4-Präparaten besteht nicht. Eine empfohlene Anfangsdosierung ist 100 µg/Tag.

Der Therapieerfolg sollte mittels TSH-Kontrollen alle sechs Wochen überprüft werden [5]. Häufigere Messungen sind aufgrund des trägen Regelkreises nicht sinnvoll. Der Zielbereich wird von verschiede-

nen Autoren unterschiedlich festgelegt, ein Wert zwischen 0,4 und 2,0 mU/l ist anzustreben. Das gleiche Diagnose- und Therapieschema mit sechswöchigen Kontrollintervallen gilt auch für Patientinnen mit bereits eingestellter Hypothyreose ab Schwangerschaftseintritt, da sich der Bedarf an Schilddrüsenhormonen im Laufe der Schwangerschaft ändert.

Subklinische Hypothyreose

Diese Patientinnen weisen einen normalen fT4-Wert bei gleichzeitig über 4,0 mU/l erhöhtem TSH-Wert auf. Während in der Normalbevölkerung alle größeren Studien die Auswirkungen des subklinischen Hypothyreoidismus anzweifeln, gibt es doch Daten, die einen Effekt der subklinischen Hypothyreose in der Schwangerschaft behaupten [6]. Für diese Frauen erweist sich das Therapie- und Kontrollschema wie bei manifester Hypothyreose als zielführend.

Schilddrüsenüberfunktion

Etwa 2 von 1000 Schwangeren entwickeln eine klinisch manifeste Hyperthyreose. Bei diesen Patientinnen sind Aborte, Präeklampsie, Retardierung und Frühgeburtlichkeit erhöht [7]. Die häufigsten Ursachen sind aktive autoimmune Prozesse, v. a. M. Basedow (in der englischen Literatur „Graves' disease“) und Thyreoiditis Hashimoto sowie Schilddrüsenadenome.

Zur Diagnostik dienen neben TSH und fT4 auch die Schilddrüsenantikörper. Eine Hyperthyreose (fT4 über 1,8 ng/dl mit gleichzeitig supprimiertem TSH), bei der sich auch TSH-Antikörper nachweisen lassen, ist beweisend für M. Basedow. Die Thyreoperoxidase- (TPO-) und/oder Thyreoglobulin- (TG-) Antikörper weisen hingegen in Richtung Hashimoto-Thyreoiditis.

Obwohl die thyreostatische Therapie in der Schwangerschaft problematisch ist, führt eine suffiziente Einstellung zu verbesserten Resultaten [8]. Von den gebräuchlichen Medikamenten bietet sich in der Schwangerschaft am ehesten Propylthiouracil an, da es weniger plazentagängig als Methimazol ist und zusätzlich die Konversion von T4 zu T3 hemmt. Eine sinnvolle Startdosierung sind 180 mg PTU/d, aufgeteilt in drei Dosen [9]. Generell sollten die fT4-Werte nur bis in den hochnormalen Bereich gesenkt werden, um mit der niedrigstmöglichen Dosis auszukommen. Die

laufenden TSH- und fT4-Kontrollen sollten ebenfalls etwa alle 6 Wochen durchgeführt werden.

Subklinische Hyperthyreose

Ein isoliert erniedrigter TSH-Wert findet sich bei immerhin 1,7 % aller Schwangeren, die Häufigkeit korreliert mit dem maternalen Alter [10]. Da es keine Hinweise für Auswirkungen einer Therapie gibt, wird generell in der Schwangerschaft von einer Therapie der subklinischen Hyperthyreose abgeraten. Nach der Geburt sollten die Patientinnen jedoch etwa einmal pro Jahr kontrolliert werden, da gehäuft Übergänge in klinisch manifeste Formen zu beobachten sind.

Euthyreose mit erhöhten Antikörpern

Es ist allgemein bekannt, daß Frauen mit bestimmten Autoimmunerkrankungen gehäuft unter Fehlgeburten leiden. In prospektiven Studien konnte dieser Zusammenhang auch für schilddrüsenantikörperpositive Patientinnen, insbesondere solche mit TPO-Antikörpern, gezeigt werden, und zwar unabhängig von aktuellen TSH-Werten. Das Abortrisiko ist in dieser Gruppe etwa 3- bis 5fach, das Frühgeburtsrisiko bis zu 12fach erhöht [11, 12]. Unklarheiten bestehen allerdings über die therapeutischen Möglichkeiten. Während manche Autoren keinen schwangerschaftserhaltenden Effekt einer T4-Therapie fanden, zeigte eine rezente prospektive, nicht randomisierte Studie, daß sowohl Abort- als auch Frühgeburtsrisiko unter T4-Substitution gegenüber Schwangeren mit TPO-Antikörpern ohne T4-Therapie signifikant reduziert werden können [11]. Eine prospektiv-randomisierte, plazebokontrollierte Studie zu dieser Fragestellung zeigte allerdings keinen Effekt auf die Schwangerschaftsraten bei Frauen, die sich einer In-vitro-Fertilisation unterzogen [13]. Für den Nutzen einer Kortikoidtherapie bei euthyreoten Schwangeren mit TPO-Antikörpern existiert keine Evidenz.

Wochenbett und Stillzeit

Sowohl hypo- als auch hyperthyreote Wöchnerinnen sollten zumindest einmal, ca. 6–8 Wochen post partum, eine TSH- und fT4-Bestimmung erhalten. Häufig verändern sich die Werte in Richtung des präkonzeptionellen Zustandes, und eine Medikamen-

tenreduktion ist sinnvoll. Danach können die Meßintervalle großzügig erweitert werden, eine jährliche Messung wird aber weiterhin angeraten, da das Wiederauftreten bzw. Fortschreiten außerhalb einer Schwangerschaft etwa 5 % pro Jahr beträgt [14].

Im allgemeinen entwickeln bis zu 10 % aller Frauen innerhalb des ersten postpartalen Jahres eine meist mild ausgeprägte Autoimmunthyreoiditis, Frauen mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus (IDDM) sogar in bis zu 25 % der Fälle. Der Verlauf einer solchen Postpartum-Thyreoiditis ist meist biphasisch mit einigen Monaten hyperthyreoter Stoffwechsellaage, gefolgt von einigen Monaten relativen T4-Mangels. Mehr als zwei Drittel dieser Patientinnen weisen allerdings innerhalb eines Jahres spontan wieder euthyreote Werte auf [15, 16].

Unter T4-Substitution kann bedenkenlos gestillt werden, der Wirkstoff geht praktisch nicht in die Muttermilch über. Die thyreostatischen Medikamente Propylthiouracil und Methimazol werden zwar auf die Muttermilch übertragen, Propylthiouracil ist aber hochgradig an Protein gebunden, weshalb das Stillen keine Gefährdung darstellen dürfte. Stillen unter Methimazoltherapie von unter 20 mg/d ist ebenfalls möglich [17].

Hypothyreose und Intelligenz

Eine Assoziation zwischen dem mütterlichen Schilddrüsenstatus und der fetalen neurologischen Entwicklung wurde in einer ganzen Serie von tierexperimentellen und humanen epidemiologischen Studien bestätigt. In einer rezenten Arbeit beschrieben Haddow und Kollegen ein Kollektiv von 62 Frauen mit TSH-Werten von durchschnittlich 13 mU/l, also über der 96. Perzentile eines Kollektivs von 25.000 Schwangeren [18]. Die sieben bis neun Jahre alten Kinder dieser Frauen mit subklinischem Hypothyreoidismus wiesen signifikant geringere IQ-Werte als ein Vergleichskollektiv auf (–7 Punkte auf der Wechsler Intelligence Scale for Children). Elf Jahre nach der Schwangerschaft hatten 64 % der unbehandelten Frauen und 4 % der Kontrollpersonen einen klinisch relevanten Hypothyreoidismus. Ob eine Therapie der subklinischen Hypothyreose einen positiven Effekt auf die neurologische Entwicklung des Feten und dessen Intelligenz hat, ist anzunehmen, aber nicht bewiesen.

Jodprophylaxe in der Schwangerschaft

Trotz der in praktisch allen Staaten der Erde durchgeführten Kochsalzjodierung zeigten großangelegte Untersuchungen zur Jodausscheidung, daß in vielen Ländern noch immer eine Unterversorgung mit Jod besteht. Da die kindliche Schilddrüse bereits reichlich Jod speichert, haben Schwangere einen erhöhten Bedarf. Darauf aufbauend gilt die Empfehlung, daß allen Schwangeren zusätzlich eine Jod-Supplementierung von 150–200 µg/Tag angeboten werden soll [19].

Die klinischen Effekte einer Jodprophylaxe während der Schwangerschaft sowie in der Postpartumperiode sind in einer Vielzahl von Studien untersucht worden. In einer randomisierten Studie an 180 primär euthyreoten Frauen mit erhöhtem Thyreoglobulin und vermindertem T4 am Ende des ersten Trimesters beispielsweise konnten Glinöer und Kollegen nachweisen, daß sowohl eine Jodgabe als auch eine kombinierte Jod- und L-Thyroxin-Gabe mit jeweils 100 µg/Tag zu einer signifikanten Verbesserung von laborchemischen (Thyreotropin [TSH], Thyreoglobulin [TG], freies Thyroxin, T3/T4-Ratio) und klinischen Parametern (Schilddrüsenvolumen bei Müttern und Neugeborenen, Struma der Mütter) führt [20]. Diese Ergebnisse wurden auch an anderen Populationen aus Gegenden mit mildem und mittelgradigem Jodmangel (Italien, Deutschland, Belgien) bestätigt. In einem retrospektiven Vergleich von 38 Mutter-Kind-Paaren mit Jodprophylaxe während der Schwangerschaft (300 µg/Tag) und 70 Mutter-Kind-Paaren ohne Jodprophylaxe wurde von einer pädiatrischen Arbeitsgruppe eine signifikante Verminderung des Schilddrüsenvolumens der Neugeborenen nach Jodprophylaxe beobachtet. Ein vermehrtes Auftreten von Autoantikörpern wurde nicht beobachtet [21].

Zusammenfassung

Insgesamt dokumentieren die vorhandenen experimentellen und epidemiologischen Daten die klinische Relevanz der Hypo- und Hyperthyreose in der Schwangerschaft. Sie zeigen außerdem einen kausalen Zusammenhang zwischen klinischem und subklinischem Jodmangel und einer beeinträchtigten neurologischen Entwicklung der betroffenen Kinder sowie einer vermehrten kurz- und mittelfristigen Prävalenz an mütterlichen Pathologien wie Hypothyreoidis-

mus und Struma. Die vorhandenen Daten zur Jodprophylaxe in der Schwangerschaft mit 100–200 µg/Tag dokumentieren eine Verbesserung pathologischer Schilddrüsenparameter, eine Verminderung mütterlicher und fetaler Schilddrüsenvolumina sowie der mütterlichen Strumaraten. Sowohl die manifeste Hypo- als auch die manifeste Hyperthyreose in der Schwangerschaft sind behandlungsbedürftig. Ob eine Jodprophylaxe oder T4-Therapie der subklinischen Hypothyreose auch einen relevanten positiven Einfluß auf den Schwangerschaftsverlauf und die neurologische Entwicklung der Kinder hat, ist anzunehmen, jedoch nicht bewiesen. In diesem Sinne sind auf Basis der heute zugänglichen Daten ein TSH-Screening vor bzw. in der Frühschwangerschaft sowie eine generelle Jodprophylaxe während der Schwangerschaft und bis zu sechs Monate post partum empfehlenswert.

LITERATUR:

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 387–96.
2. Rasmussen NG, Hornnes PJ, Hegedus L. Ultrasonography determined thyroid size in pregnancy and postpartum: the goitrogenic effect of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 1216–20.
3. Antolic B, Gersak K, Verdenik I, Novak-Antolic Z. Adverse effects of thyroid dysfunction on pregnancy and pregnancy outcome: epidemiologic study in Slovenia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19: 651–4.
4. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, Bilous R. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 203–7.
5. AACE-treatment guideline hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocrine Practice* 2002; 8: 457–69.
6. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, Gorman C, Cooper RS, Weissman NJ. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228–38.
7. Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 946–9.
8. Kriplani A, Buckshee K, Bhargava VL, Takkar D, Ammini AC. Maternal and perinatal outcome in thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 54: 159–63.
9. Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Ladenson PW, Braverman LE, Daniels G, Greenspan FS, McDougall IR, Nikolai TF. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. Standards of Care Committee, American Thyroid Association. *JAMA* 1995; 273: 808–12.
10. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 337–41.
11. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2587–91.
12. Poppe K, Glinier D, Tournaye H. Assisted reproduction and thyroid autoimmunity: an unfortunate combination? *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4149–52.
13. Negro R, Mangieri T, Coppola L, Presicce G, Casavola EC, Gismondi R, Locorotondo G, Caroli P, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. *Hum Reprod* 2005; 20: 1529–33.
14. Casey BM, Leveno KJ. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1283–92.
15. Amino N, Tada H, Hidaka Y, Izumi Y. Postpartum autoimmune thyroid syndrome. *Endocrine J* 2000; 47: 645–55.
16. Muller AF, Drexhage HA, Berghout A. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocrine Rev* 2001; 22: 605–30.
17. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001; 108: 776–89.
18. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549–55.
19. Becker DV, Braverman LE, Delange F, Dunn JT, Franklyn JA, Hollowell JG, Lamm SH, Mitchell ML, Pearce E, Robbins J, Rovet JF. Iodine supplementation for pregnancy and lactation – United States and Canada: recommendations of the American thyroid association. *Thyroid* 2006; 16: 949–51.
20. Glinier D, De Nayer P, Delange F, Lemone M, Toppet V, Spehl M, Grun JP, Kinthaert J, Lejeune B. A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: maternal and neonatal effects. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 258–69.
21. Liesenkötter KP, Gopel W, Bogner U, Stach B, Gruters A. Earliest prevention of endemic goiter by iodine supplementation during pregnancy. *Eur J Endocrinol* 1996; 134: 443–8.

**Dr. med. Wolf Dietrich**

Geboren 1976 in Wien, 1996–2001 Studium der Humanmedizin an der Universität Wien, 2002–2004 Turnus-/Gegenfachausbildung in den KH Klosterneuburg und Tulln. Seit Dezember 2004 Arzt in Facharztausbildung an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien.

Korrespondenzadresse:

Dr. Wolf Dietrich
Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien, Klinische Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-Mail: wolf.dietrich@meduniwien.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung