

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

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



Schilddrüse: Reproduktionsmedizinische Aspekte - Update

2011

Janssen OE, Benker G

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2011; 8 (1), 22-31

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

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

Schilddrüse: Reproduktionsmedizinische Aspekte – Update 2011

O. E. Janssen, G. Benker



Kurzfassung: 1) Bei der Beratung von Frauen mit Fertilitätsproblemen sollte immer eine klinische und Laboratoriumsuntersuchung der Schilddrüsenfunktion erfolgen. Schilddrüsenerkrankungen sind in der Allgemeinbevölkerung häufig. Eine positive Familienanamnese oder Schilddrüsenerkrankungen in der früheren Anamnese sind stets verdächtig.

2) Das TSH sollte überprüft werden: a) Bei unerfülltem Kinderwunsch als Screeninguntersuchung auch ohne konkreten Verdacht auf eine Erkrankung der Schilddrüse; b) In der 4.–6. Schwangerschaftswoche, auch wenn TSH vor der Empfängnis normal war; c) 4–6 Wochen nach Beginn einer Levothyroxintherapie, und nach jeder Änderung der Levothyroxindosierung; d) Bei allen Frauen mit Schilddrüsenstörungen (oder Verdacht hierauf) mindestens einmal im Trimenon (bei Hypo- und Hyperthyreosen können Kontrollen auch häufiger erforderlich sein).

3) TSH sollte im niedrig-normalen Bereich liegen ($< 2,5$ mIU/L) – am besten schon vor der Konzeption.

4) Schwangere in Regionen mit grenzwertiger Jodversorgung (wie Deutschland) sollten etwa 150 µg Jodid pro Tag erhalten. Autoimmunthyreoiditis ist keine Kontraindikation gegen eine Jodidsupplementation in Schwangerschaft und Stillzeit. Allerdings sollten Frauen mit Hyperthyreose unter Thyreostatika kein zusätzliches Jodid nehmen, da dies die erforderliche Dosis des Thyreostatikums erhöhen kann.

5) Da hCG die TSH-Spiegel senken kann, besonders im ersten Trimenon, ist das supprimierte TSH allein keine Indikation zur Behandlung mit einem Thyreostatikum. Manifeste Hyperthyreosen in der Schwangerschaft, auf der anderen Seite, erfordern eine Therapie, da die unkontrollierte Hyperthyreose ein Risikofaktor für Schwangerschaftskomplikationen bis hin zum Tod des Feten und zum Abort darstellt. Ausnahme ist die hCG-induzierte Hyperthyreose, die in der Regel zeitlich limitiert ist.

6) Unbehandelte Hypothyreosen – latent und manifest – sind Risikofaktoren für Anovulation; sie können in Verbindung mit dem Polyzystischen Ovarialsyndrom (PCOS) auftreten. In der Schwangerschaft können schon leichte Formen der latenten Hypothyreose das Risiko für Fehlgeburten und andere Schwangerschaftskomplikationen erhöhen und zu kognitiven Defekten beim Kind führen.

7) Während des ersten Jahres nach der Entbindung kann bei der Mutter eine postpartale Thyreoiditis auftreten, mit einer (gewöhnlich milden) hyperthyreoten Phase (im Mittel nach 3 Monaten) und einer (milden) hypothyreoten Phase (im Mittel nach 6 Monaten). Außerdem können vorbestehende Erkrankungen wie ein M. Basedow oder eine Autoimmunthyreoiditis nach der Entbindung exazerbieren.

Schlüsselwörter: Schwangerschaft, Hyperthyreose, Hypothyreose, postpartale Thyreoiditis, TSH, hCG, Jodmangel, Fertilität

Englischen Titel bitte ergänzen. 1) Counselling women with fertility problems should include clinical and laboratory investigation of thyroid function. Thyroid diseases are common in the population. A family (or personal) history positive for thyroid diseases is always suggestive.

2) TSH should be measured: a) as a screening test in all women with an unfulfilled wish to conceive, even without a suggestion or evidence of a thyroid disorder; b) during week 4–6 of pregnancy, even when TSH was normal prior to conception; c) 4–6 weeks after initiation of levothyroxine treatment, and following each change of levothyroxine dose; d) in all women with thyroid disorders or suspected disorders, at least once per trimester of pregnancy (in hypo- and hyperthyroidism more frequent testing may be required).

3) TSH should be in the low-normal range (< 2.5 mIU/L) – preferably prior to conception.

4) Pregnant women in borderline iodine deficient areas, such as Germany, should take an iodine supplement (150 µg of iodide/day). Autoimmune thyroiditis does not constitute a contraindication to iodine supplementation in pregnancy and during lactation. Women with hyperthyroidism on antithyroid drugs, however, should not take additional iodide, since this may necessitate a higher dose of antithyroid drugs.

5) Since hCG may decrease TSH levels, particularly in the first trimester of pregnancy, TSH suppression alone does not constitute an indication for antithyroid treatment. On the other hand, manifest hyperthyroidism during pregnancy requires intervention, since uncontrolled hyperthyroidism is a risk factor for pregnancy complications including fetal death and abortion. The exception is hCG – induced hyperthyroidism, which is usually self-limiting.

6) Untreated hypothyroidism – whether subclinical, mild or manifest – is a risk factor for anovulation and may occur in association with the polycystic ovary syndrome (PCOS). In pregnancy, even mild forms of subclinical (mild) hypothyroidism can increase the risk for abortion and other complications of pregnancy, and may cause cognitive defects in the child.

7) During the year after delivery, women may experience post-partum thyroiditis, with (usually mild) hyperthyroidism on average 3 months and (mild) hypothyroidism on average 6 months after birth. Also, hyperthyroidism and autoimmune thyroiditis may exacerbate following childbirth.

J Reproduktionsmed Endokrinol 2011; 8 (1): 22–31.

Key words: pregnancy, hyperthyroidism, hypothyroidism, thyroiditis postpartum, TSH, hCG, iodine deficiency, fertility

■ Einleitung

Zwischen Schilddrüsenfunktion und reproduktiven Funktionen bestehen enge Beziehungen. Manifeste und latente Schilddrüsenerkrankungen finden sich daher häufig bei Paaren, die sich zur Abklärung von unerfülltem Kinderwunsch vorstellen. Die Bedeutung der Schilddrüse für das Eintreten und

den Verlauf der Schwangerschaft sowie für die Gesundheit des Kindes ist erst im vergangenen Jahrzehnt klar geworden. Im Folgenden geben wir eine Übersicht zunächst über thyreologische Aspekte in der Kinderwunschsprechstunde, sodann über Schilddrüsenprobleme in der Schwangerschaft, beim Feten und in der Zeit nach der Entbindung.

■ Kinderwunschsprechstunde

Ein generelles Screening aller Frauen mit Kinderwunsch auf das Vorliegen von Schilddrüsenerkrankungen ist in den Leitlinien nicht vorgesehen. Verschiedene Fachgesellschaften empfehlen eine Schilddrüsenuntersuchung nur bei Frauen, die Beschwerden oder eine

Eingegangen: 20.08.2010; akzeptiert nach Revision: 22.11.2010

Aus dem Endokrinologikum Hamburg

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Onno E. Janssen, D-20354 Hamburg, Colonnaden 104; E-Mail: onno@onnojanssen.de

entsprechende Familienanamnese von Schilddrüsenerkrankungen haben. Dies resultiert in einer mangelhaften Aufdeckung von Schilddrüsenfunktionsstörungen bei etwa 30 % aller betroffenen Frauen [1]. Andere Experten dagegen halten ein generelles TSH-Screening von Frauen mit Kinderwunsch und Schwangerschaft für erforderlich [2] und kosteneffektiv [3]. Die Diskussion zu diesem Thema ist noch nicht abgeschlossen.

In der Sprechstunde ist das Problem anders: Hier stellen sich Paare mit Problemen und Beschwerden vor. In dieser Situation empfehlen wir ein individuelles Screening aller uns konsultierenden Frauen, die Kinderwunsch haben oder bereits schwanger sind, auf das Vorliegen einer Schilddrüsenerkrankung. Die Untersuchung sollte umfassen:

- Initial TSH im Serum und TPO-Antikörper
- Bei Auffälligkeiten (TSH < 0,3 oder > 2,5 mIU/L und/oder TPO-Antikörper) weitere Abklärung mittels Sonographie und ggf. weiterer Laborwerte (fT4, fT3, TRAK).

Begründung:

- Hyper- und Hypothyreosen sind häufig. Latente Autoimmunthyreopathien sind besonders häufig und können sich im ersten Trimenon verschlechtern, sie bedürfen daher einer besonders genauen Überwachung.
- Die Euthyreose der Mutter ist wichtig für
 - die normale kognitive Entwicklung des Kindes [4–6] und
 - die Risikoverminderung für intrauterinen Fruchttod/Abort [7] und vorzeitige Entbindung [8] (siehe auch Abschnitt „Hypothyreose in der Schwangerschaft“).

■ Hypothyreose und Kinderwunsch

Kasuistik 1

Eine 28-jährige Frau mit seit einem Jahr bestehendem Kinderwunsch wird vorgestellt, weil bei ihr ein TSH von 6,5 mIU/L aufgefallen ist. Vor 2 Jahren Schwangerschaft, die mit einer Fehlgeburt endete. Die Eigenanamnese ist sonst leer, die Familienanamnese ergibt, dass die Mutter der Patientin Schilddrüsenhormone einnimmt, die körperliche Untersuchung ergibt keine relevanten Auf-

fälligkeiten. Im Ultraschall ist die Schilddrüse ca. 6 ml groß und weist eine vergrößerte, echoarme Binnenstruktur auf. Das Labor zeigt normale Schilddrüsenhormone und deutlich erhöhte TPO-Antikörper von 272 kIU/L.

Wie beraten Sie die Patientin?

Beginnen wir mit den Definitionen:

Manifeste Hypothyreose: T4/FT4 erniedrigt, bei erhöhtem TSH (dies liegt dann häufig, aber nicht immer, oberhalb von 10 mIU/L).

Latente Hypothyreose: Normales T4/FT4, TSH oberhalb des Referenzbereichs (je nach Labor traditionell zwischen 4 und etwa 4,5 mIU/L). Häufigster Grund – wenn die Patientin nicht schilddrüsenoperiert oder radiojod behandelt wurde – ist eine Autoimmunthyreoiditis.

Überschießender TSH-Anstieg nach TRH: Dies wurde früher als Kriterium für eine Levothyroxinbehandlung bei Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch benutzt [9], ist aber heute durch die Bestimmung des basalen TSH-Wertes (Assay der 3. Generation) zu ersetzen, wenn eine obere Normgrenze von 2,5 mIU/L angenommen wird [10]; in den US-Leitlinien kommt dieser Test nicht vor [11].

Diskussion um den neuen Normalbereich von TSH: Bei Patientinnen mit Kinderwunsch (und in der Schwangerschaft, s. u.) wird eine Absenkung des oberen TSH-Normwertes auf 2,5 mIU/L gefordert, und für alle anderen Patienten zumindest diskutiert [12–14]. Die Diskussion zu diesem Thema ist sicherlich noch nicht abgeschlossen [15]. Gerade bei Kinderwunschpatienten sollte aber – um hier nicht eine Unterversorgung zu riskieren – das TSH eher großzügig in den unteren Referenzbereich gesenkt werden (0,5–1,0 mIU/L).

Hintergrund ist, dass bei TSH-Werten > 2,5 mIU/L bei einem Teil der Frauen eine autoimmune Schilddrüsenerkrankung vorliegt. Die Erkennung ist wichtig, weil es in der Schwangerschaft zu einer Steigerung des Schilddrüsenhormonbedarfs kommt, der von einer erkrankten Schilddrüse nicht gedeckt werden kann; das TSH steigt dann in der Frühschwangerschaft an, mit ungünstigen Folgen für den Schwangerschafts-

verlauf und für den Feten. Diese Frauen bedürfen also einer besonderen Überwachung. Zu empfehlen ist, bereits bei der Kinderwunschpatientin das TSH in den unteren Normbereich zu senken. Eine Standarddosis von 50 µg Levothyroxin, die in einer Studie geprüft wurde, scheint den TSH-Anstieg in der Frühschwangerschaft bei latent hypothyreoten Patientinnen nicht zu verhindern [16].

Andere Gründe für einen TSH-Anstieg innerhalb des Normbereichs, also bis etwa 4 oder 4,5 mIU/L, sind: Anstieg des Körpergewichts, TSH-Rezeptorvarianten oder die immunologischen Eigenschaften des TSH-Moleküls. Diese harmlosen Ursachen der TSH-Erhöhung lassen sich in der Praxis allerdings nicht mit ausreichender Sicherheit von latenten Schilddrüsenerkrankungen abgrenzen. Eine neue Studie findet eine höhere Abortrate bei Frauen mit einem TSH > 2,5 mIU/L auch dann, wenn sie Antikörper-negativ waren [17].

Schwere Hypothyreosen mit langjährigem Verlauf sind selten und eine Erkrankung des Alters. Bei Frauen mit Kinderwunsch haben wir es in der Regel mit latenten Formen (oder mit manifesten Hypothyreosen von kürzerer Dauer) zu tun. Die Inzidenz von Zyklusstörungen ist bei diesen Frauen nur wenig erhöht [18]. Manifeste Hypothyreosen wurden mit Anovulation in Zusammenhang gebracht [11]. Bei Hypothyreose kann es zum Anstieg von Prolaktin kommen, und hier stellt sich die Frage, ob die Hyperprolaktinämie dann zu Zyklusstörungen führt. In einer Studie zu dieser Frage hat sich jedoch keine relevante Abweichung der Prolaktinspiegel hypothyreoter Patientinnen im Vergleich zu Kontrollpersonen gezeigt [19]. Dies steht in Übereinstimmung mit Daten an einem sehr umfangreichen Kollektiv von 1003 Patienten mit latenter oder manifester Hypothyreose; auch dort gab es bei Frauen keine Beziehung zwischen Prolaktinspiegel und Zyklusstörungen; ausgeprägte Hyperprolaktinämien waren aber eher selten [20]. Bei der Kombination von (meist latenten) Hypothyreosen und Zyklusstörungen sollten andere Ursachen nicht übersehen werden; beispielsweise ist daran zu erinnern, dass etwa 40 % der Frauen mit PCO-Syndrom auch Hinweise auf eine Autoimmunthyreoiditis haben [21].

Beratung

Der Patientin aus Kasuistik 1 würde man beispielsweise sagen: „Sie haben eine leichte Unterfunktion der Schilddrüse. Dies ist möglicherweise ein Risiko für den Verlauf der Schwangerschaft und für Ihr Kind. Wir sollten also bereits jetzt eine gute Stoffwechsellage einstellen, mit einem TSH-Wert im unteren Normbereich. Der Bedarf an Schilddrüsenhormon wird sich in der Schwangerschaft voraussichtlich erhöhen, darum vereinbaren wir eine Kontrolle, sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, und legen dann das weitere Vorgehen fest.“ Praktisch verordnet man z. B. 50 µg Levothyroxin, bei adipösen Patienten evtl. auch 75 µg, kontrolliert nach 4 Wochen das TSH und passt dann gegebenenfalls die Dosis an.

Definitionen

Manifeste Hyperthyreose: TSH supprimiert ($< 0,02$ mIU), FT3 erhöht, FT4 erhöht, letzteres kann auch normal sein.

Wichtig: Die alleinige TSH-Bestimmung ist hier nicht aussagekräftig, auch nicht für die Verlaufskontrolle.

Latente Hyperthyreose: TSH unterhalb des Normbereichs, FT4 und FT3 normal. Die Grenze zwischen diesen beiden Entitäten ist fließend. Es besteht eine inverse Beziehung zwischen FT4 und TSH, es kommt also zu einem Anstieg von FT4 (zunächst im Normbereich), wenn das TSH sinkt.

Ausgeprägte und länger bestehende Hyperthyreosen führen häufig zu Zyklusstörungen – allerdings ist das unter den heutigen Versorgungsbedingungen selten. In einer Fallserie aus den 1950er-Jahren wurde bei 221 Patientinnen in 58 % Oligo- oder Amenorrhö beschrieben [22]. Neuere Publikationen kommen zu wesentlich geringeren Häufigkeiten [23, 24]. Von 214 Patientinnen mit Hyperthyreose hatte keine einzige eine Amenorrhö, 21,5 % hatten andere Zyklusstörungen; 5 hatten eine Oligomenorrhö (2 %), 41 (19 %) andere Zyklusauffälligkeiten wie Polymenorrhö, Hypomenorrhö oder Hypermenorrhö.

Bei einer Kinderwunschpatientin muss eine floride Hyperthyreose auf jeden Fall zunächst adäquat behandelt werden; generell sollte Frauen im konzeptionsfähigem Alter in dieser Situation von

einer Schwangerschaft dringend abgeraten bzw. kontrazeptive Maßnahmen empfohlen werden. Hintergründe sind die ungünstigen Effekte auf Mutter und Kind.

Bei einer behandelten Hyperthyreose in der Anamnese ist die Situation anders; folgende Situationen kommen vor:

- *Selten: Zustand nach Radiojodtherapie:* In der Regel hat die Patientin jetzt eine Hypothyreose, eingestellt mit Levothyroxin, ein erhöhter Bedarf in der Schwangerschaft ist zu erwarten (siehe „Hypothyreose“). Hier muss auch die empfohlene Wartezeit zwischen Radiojodgabe und Konzeption beachtet werden.
- *Häufig: Zustand nach weitgehender chirurgischer Entfernung der Schilddrüse:* Die Patientin hat in der Regel eine manifeste, mit Levothyroxin substituierte Hypothyreose, auch hier ist ein erhöhter Levothyroxinbedarf in der Schwangerschaft zu erwarten (siehe „Hypothyreose“)
- *Häufig: Die Patientin hat eine noch aktive Hyperthyreose, befindet sich aber unter thyreostatischer Therapie:* Der „normale Therapieplan“ würde hier eine einjährige thyreostatische Therapie und einen einjährigen Auslassversuch vorsehen (da sich ca. 90 % der Rezidive in diesem ersten Jahr ereignen). Hier muss mit der Patientin überlegt werden, ob ein solcher Zeitplan realistisch ist, oder ob eine (milde) Hyperthyreose, die leicht zu führen ist und nur geringe Dosierungen von Thyreostatika erfordert, in die Schwangerschaft toleriert werden kann. Bei hohem Thyreostatikabedarf und hoher immunologischer Aktivität ist vielleicht eine definitive (chirurgische) Behandlung (vor der Konzeption) vorzuziehen. Dies erfordert eine eingehende Beratung über die Vor- und Nachteile jeder dieser Möglichkeiten, die Entscheidung ist sehr individuell.

Liegt eine aktive endokrine Orbitopathie vor, die evtl. eine hochdosierte Kortikoidtherapie und eine Retrobulbärbestrahlung erfordert, sollte der Kinderwunsch aufgeschoben werden.

■ Schilddrüsenerkrankungen beim Mann

Nach früheren Vorstellungen hatte die Schilddrüse keine direkten Einfluss auf

die Hodenfunktion [25]: Heute ist bekannt, dass es im Hoden nicht nur T3-Rezeptoren gibt, sondern dass T3 auf die Sertoli-Zell-Proliferation und -Reifung Einfluss nimmt, sowie auf die postnatale Differenzierung der Leydig-Zellen und die Steroidsynthese [26]. Hyper- und Hypothyreosen sind beim Mann deutlich seltener als bei der Frau; dennoch sollte aber bei der Beratung und Untersuchung eines Paares mit unerfülltem Kinderwunsch auch an die Schilddrüsenfunktionsstörung beim Mann gedacht werden.

Patienten mit Hyper- und Hypothyreose haben gehäuft erektile Dysfunktionen [27, 28], sodass bei Männern mit dieser Störung ein routinemäßiges Schilddrüsencreening empfohlen wird [27]. Hyperthyreose ist mit prämaturner Ejakulation assoziiert [29, 30]. Auf der anderen Seite war in einer Untersuchung an 620 Männern mit prämaturner Ejakulation (als dauerhafter Störung) keine Auffälligkeit beim TSH nachzuweisen [31] – was aber ein Selektionsphänomen sein kann, denn wenn die prämaturne Ejakulation bei Hyperthyreose reversibel ist, kann sie in der dort untersuchten Kohorte nicht repräsentiert gewesen sein.

In einer multizentrischen Therapiestudie bei Hyper- und Hypothyreosen wurde die Reversibilität sexueller Funktionsstörungen untersucht; bei Hyperthyreosen besserten sich vor allem prämaturne Ejakulation, aber auch der verminderte Sexualtrieb und die erektile Dysfunktion, bei Hypothyreosen waren prämaturne Ejakulationen dagegen selten, aber es besserten sich vermindertes Sexualtrieb und erektile Dysfunktion [29].

Schilddrüsenstörungen haben Auswirkungen auf SHBG und damit auf das Testosteron. So hatten die Patienten der erwähnten multizentrischen Studie bei Hyperthyreose ein Gesamttestosteron von $8,0 \pm 2,1$ ng/ml, das nach Behandlung auf $5,9 \pm 1,4$ ng/ml abfiel – trotz verbesserter Sexualität! – während bei den Hypothyreosen das Testosteron unter Schilddrüsenhormon von $3,2 \pm 0,8$ auf $4,7 \pm 1,1$ ng/ml anstieg [29].

Die Funktionsstörungen der Schilddrüse beim Erwachsenen können Auswirkungen auf Spermienkonzentration und -motilität haben [32]. Die Daten zur Samenqualität bei Hypothyreose stammen vorwiegend von milden Erkrankungen

Tabelle 1: Einfluss der Schilddrüsenfunktion auf Sexualität und Samenqualität des Mannes

Parameter	Hyperthyreose	Hypothyreose	Referenz
Libido	Vermindert	Vermindert	[29, 37]
Erektile Funktion	Vermindert	Vermindert	[27, 28]
Prämatüre Ejakulation	Ohne Einfluss	Gehäuft	[29, 30]
Spermavolumen	Unverändert	Vermindert	[37, 38]
Spermienzahl oder Spermienkonzentration	Vermindert	Unverändert oder vermindert	[25, 32, 37, 39–41]
Spermienmotilität	Vermindert	Vermindert	[25, 32, 37, 38, 40]
Spermienmorphologie	Unterschiedliche Ergebnisse	Ohne Einfluss	[32, 37, 38, 40]
Präpuberales Hodenvolumen	Vermindert	Erhöht	[33, 42]

gen und/oder kurz dauerndem Hormonentzug, nicht schweren und lang dauernden Hypothyreosen, die ja überwiegend im Alter (und bei Frauen) auftreten. Präpuberale Störungen der Schilddrüsenfunktion beeinflussen auch das Hodenvolumen [33]. Wegen der guten Therapierbarkeit von Schilddrüsen-erkrankungen sind hier kaum lang anhaltende negative Auswirkungen zu erwarten.

Die Bedeutung der Schilddrüse in Kollektiven infertiler Patienten ist schwer abzuschätzen. In Kohorten infertiler Männer kamen z. T. gar keine oder nur vereinzelte Patienten mit Schilddrüsenstörungen vor [34–36]. Einflüsse isoliert gemessener Schilddrüsenparameter innerhalb ihres Normbereichs [34, 36] müssen – angesichts der Komplexität von Einflussfaktoren auf die Samenanalyse – mit großer Zurückhaltung bewertet werden.

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über Schilddrüsenstörungen, Sexualität und Fertilität beim Mann.

■ Schwangerschaft

Kasuistik 2

Eine 24-jährige Patientin stellt sich vor. Sie ist in der 10. Woche der Schwangerschaft. Beschwerden: Übelkeit, Erbrechen, Herzklopfen, 1 kg Gewichtsabnahme. Anlass der Vorstellung ist ein TSH von 0,02 mIU/L. Die Untersuchung ergibt einen guten Allgemeinzustand, keine Struma, keine endokrinen Augensymptome. Das Sonogramm zeigt eine normal große Schilddrüse ohne Auffälligkeiten des Binnenmusters und ohne Herdbefund. Die freien Schilddrüsen liegen im mittleren Normbereich.

Wie beraten Sie diese Schwangere?

Interpretation der Schilddrüsenfunktionstests in der Schwangerschaft:

Entscheidend ist hier die Kenntnis über die „normale“ Hormonsituation in der Schwangerschaft.

hCG-Effekte: Im ersten Trimenon kommt es zu einem starken Anstieg des hCG, das eine schwache Stimulationswirkung auf den TSH-Rezeptor hat. Der Gipfel des hCG-Anstiegs wird etwa in der 10.–12. Schwangerschaftswoche erreicht. Der TSH-Spiegel fällt entsprechend ab (meist innerhalb des Normbereichs – aber 10–20 % der Frauen haben vorübergehend ein TSH unterhalb der Norm!).

TBG: Die Konzentration von TBG steigt auf das 2–5-Fache an (Östrogenwirkung, die eine vermehrte Glykosylierung und damit auch Sialylierung des TBG – und damit Hemmung der Clearance von TBG – bewirkt).

Schilddrüsenhormone: Die Erhöhung der TBG-Konzentration und die Stimulation der Schilddrüse durch hCG führen zu einem Anstieg von Gesamt-T4 und Gesamt-T3 (das heute in der Regel nicht mehr gemessen wird), aber im ersten Trimenon auch zu einem leichten Anstieg der freien Hormone FT4 und FT3 (gewöhnlich innerhalb des Normbereichs). Die mit den heutigen automatisierten Verfahren für FT4 gemessenen Werte zeigen allerdings diesen Anstieg nicht, sondern eher einen Abfall (Bocos-Terraz 2009) [43, 44]. Die mütterlichen Schilddrüsenhormone gehen in geringer Menge auf das Kind über (s. u.).

Schilddrüsenantikörper: TSH-Rezeptorantikörper (bei M. Basedow) können auf

das Kind übergehen und fetale Hyper- und Hypothyreosen hervorrufen. Die Konzentration von TPO-Antikörpern ist nicht entscheidend, meist fällt diese in der Schwangerschaft ab [45] – vor der Schwangerschaft sind TPO-Antikörper aber ein Prädiktor für eine mögliche Verschlechterung der Schilddrüsenfunktion.

Hyperthyreose in der Schwangerschaft

Die anamnestischen Hyperthyreosen (früher aktive Erkrankung, jetzt Zustand nach definitiver Therapie) gehören hier nicht hin – diese Frauen haben in der Regel jetzt eine substituionspflichtige Hypothyreose und werden auch so behandelt – d. h., diese Patientinnen bekommen auch Jodid.

Eher seltener Sonderfall: Eine (immunogene) Hyperthyreose, thyreostatisch behandelt und bereits vor Eintritt der Schwangerschaft in Remission (ohne Thyreostatika) – dann ist nur eine Überwachung erforderlich. Ein Rezidiv in der Schwangerschaft ist ungewöhnlich, der physiologische Abfall des TSH im ersten Trimenon kann aber zu Verwirrung führen. Solange FT4 und FT3 normal bleiben, besteht keine Behandlungsindikation. Ob in dieser Situation Jodid gegeben werden sollte, ist nicht ganz klar – liegt keine immunologische Aktivität vor und besteht die Remission schon länger, ist das wohl unproblematisch; hat der Auslassversuch der thyreostatischen Therapie aber gerade erst begonnen, sollte davon besser Abstand genommen werden [persönliche Meinung der Autoren].

Das größte Problem sind die zum Zeitpunkt der Konzeption nicht bekannten und nicht behandelten – oder die bekannten, aber nicht ausreichend kontrollierten – Hyperthyreosen. Die (unkontrollierte) Hyperthyreose erhöht das Risiko für Aborte, Präeklampsie, vorzeitige Wehen, kardiale Komplikationen bei der Schwangeren, aber auch für „small for gestational age“ (SGA) – Kinder und Totgeburten.

Die möglichen Ursachen einer Hyperthyreose in der Schwangerschaft sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Wichtig ist die Abgrenzung von latenten Hyperthyreosen – ist nur das TSH erniedrigt, dann ist dies kein Grund für

Tabelle 2: Formen der Hyperthyreose in der Schwangerschaft

Häufigkeit	Form der Hyperthyreose
Häufig	Immunogene Hyperthyreose (sonographische Schilddrüsenveränderung, TRAK und meist auch TPO-Antikörper positiv, TSH < 0,02 mIU/L, FT3 und FT4 erhöht, Klinik*. Thyreostatische Therapie siehe unten.
Selten	hCG-induzierte Hyperthyreose (FT3 gering erhöht); Hyperemesis gravidarum (FT3 niedrig, keine sonographischen Veränderungen der Schilddrüse, keine Immunphänomene). Meist keine spezifische Therapie erforderlich.
Sehr selten	Hyperthyreose bei Schilddrüsenautonomie
Extrem selten	Hyperthyreose bei Molenschwangerschaft und Chorionkarzinom
Sonstiges	Überdosierung von Schilddrüsenhormonen

* Symptome wie Tachykardie, Schwitzen, Wärmeintoleranz und Gewichtsverlust können in der Schwangerschaft mit und ohne Hyperthyreose auftreten!

eine Behandlung. Einmal sind die TSH-Normwerte in der Schwangerschaft niedriger, weil das hCG TSH-ähnliche Wirkungen hat – zum zweiten hat eine TSH-Erniedrigung keine negativen Folgen für den Schwangerschaftsverlauf [46].

Liegt dagegen eine manifeste Hyperthyreose vor, so ist die erste Frage die nach dem Zeitpunkt der Schwangerschaft. Zum Zeitpunkt des hCG-Maximums – also etwa 10.–13. SSW – handelt es sich möglicherweise um eine hCG-induzierte Hyperthyreose, insbesondere, wenn zusätzlich folgende Kriterien gegeben sind:

- sonographisch unauffällige Schilddrüse, d. h. keine Kriterien einer Immunthyreopathie
- Fehlen von Schilddrüsenantikörpern und TSH-Rezeptorantikörpern (TRAK)

Diese hCG-induzierte Hyperthyreose klingt nach der 12.–13. SSW spontan ab, in der Regel schneller als eine thyreostatische Therapie wirken würde. Hyperemesis gravidarum (Übelkeit, Erbrechen und Gewichtsverlust von > 5 % in der frühen Schwangerschaft) kann mit einer latenten oder milden manifesten Hyperthyreose einhergehen. Übelkeit und Erbrechen gelten aber als hCG- bzw. Östrogeneffekte [47] – ein kausaler Zusammenhang mit der Schilddrüsenfunktionsstörung ist daher nicht sicher.

Bei einer immunogenen Hyperthyreose gelten in der Schwangerschaft folgende Therapieprinzipien:

1. Ziel ist, das FT4 mit der minimal erforderlichen Dosis des Thyreostatikums im oberen Normbereich zu halten. Dies erfordert regelmäßige Kon-

trollen mindestens alle 4 Wochen, wenn nötig mit Dosisanpassung.

2. Die thyreostatische Therapie wird als Monotherapie durchgeführt, also ohne Zusatz von Schilddrüsenhormon (um die Dosis des Thyreostatikums niedrig zu halten). Aus dem gleichen Grund wird auf zusätzliche Jodgaben verzichtet (dies würde die Wirkung des Thyreostatikums antagonisieren, also eine höhere Dosis erfordern).
3. Als Thyreostatikum der Wahl empfehlen die Endocrine Society Guidelines von 2007 und die DGE Propylthiouracil [11, 48]. Der Hintergrund sind mitgeteilte Einzelfällen von schwerwiegenden Missbildungen (Choanalatresie, Ösophagusatresie) und weniger schwerwiegenden, aber kosmetisch störenden (Aplasia cutis) nach Carbimazol/Thiamazol. Auf der anderen Seite sind bei jüngeren Patientinnen, Jugendlichen und Kindern nach Therapie mit Propylthiouracil wesentlich mehr ANCA-positive Vaskulitiden sowie gravierende Lebernebenwirkungen publiziert worden als nach Carbimazol (das häufiger bei älteren Patienten mit Cholestasen assoziiert wird). Eine umfassende Risikobewertung von Carbimazol und Propylthiouracil unter Berücksichtigung aller genannten Probleme steht gegenwärtig noch aus. Die plazentare Passage von Propylthiouracil und Carbimazol/Thiamazol unterscheidet sich nicht (früher wurde angenommen, der plazentare Übergang auf den Feten sei bei Propylthiouracil geringer [49, 50].

Die immunogene Hyperthyreose kommt – in der Regel – in der Schwangerschaft

in eine Remission, sodass die Dosis des Thyreostatikums vermindert und schließlich – meist – abgesetzt werden kann. Ist dies nicht der Fall, so muss bedacht werden, dass hohe TSH-Rezeptorantikörperkonzentrationen auf den Feten übergehen und zu einer fetalen Hyperthyreose führen können; eine entsprechende Überwachung ist dann erforderlich (s. u.).

Nach der Entbindung kommt es bei immunogener Hyperthyreose meist rasch zu einem Rezidiv der Erkrankung. Falls gestillt wird, ist ein frühzeitiges Erkennen des Rezidivs von Vorteil, damit die Therapie der Erkrankung mit niedrigen Thyreostatikadosen auskommt; der Übergang mit der Muttermilch auf das Neugeborene ist dann gering.

In ganz seltenen Fällen ist die Hyperthyreose so schwer zu kontrollieren oder die hierfür benötigte Dosis an Thyreostatika so hoch, oder diese sind mit so schweren Nebenwirkungen (Agranulozytose, Leber) verbunden, dass eine Schilddrüsenresektion erfolgen muss, am besten im 2. Trimenon [11].

Beratung

Der Patientin von Kasuistik 2 würde man beispielsweise sagen: „Ihre Laborbefunde sehen so aus, als hätten sie eine grenzwertige Schilddrüsenüberfunktion. Andererseits wirkt Ihre Schilddrüse im Ultraschall ganz unauffällig. Ich glaube daher, dass es sich hier um einen Effekt des Schwangerschaftshormons hCG handelt, denn dies ist in der 10.–12. Woche am höchsten. Wir werden zusätzlich immunologische Untersuchungen (TPO-Antikörper, TRAK) durchführen und in 2 Wochen erneut die Schilddrüsenfunktion überprüfen – meist ist diese Situation dann abgeklungen. Eine Behandlung ist gegenwärtig nicht erforderlich“.

■ Autoimmunthyreoiditis und Hypothyreose in der Schwangerschaft

Die gesunde Schilddrüse passt sich an die Schwangerschaft durch Steigerung von Jodumsatz und Hormonproduktion an. Bei latenter Hypothyreose (und teilweise auch bei euthyreoten Patientinnen mit Schilddrüsenantikörpern) gelingt diese Anpassung nicht oder nicht immer, und es kommt zum TSH-Anstieg und auch zu einer relativen Verminderung

Tabelle 3: Ursachen einer Hypothyreose in der Schwangerschaft

Präexistente Schilddrüsenerkrankungen	Autoimmunthyreoiditis Zustand nach Schilddrüsenoperation Zustand nach Radiojodtherapie Schilddrüsenkarzinome (Z. n. Thyreoidektomie und evtl. auch Radiojodtherapie) Angeborene Hypothyreose Hypophysenerkrankungen mit sekundärer Hypothyreose (meist fehlen dann auch die Gonadotropine!)
Präexistente Immunmarker	Schilddrüsenantikörper (ohne weitere Schilddrüsenfunktionsstörung) => Risikofaktor für einen TSH-Anstieg oder für die Entwicklung einer latenten Hypothyreose
Medikamente	z. B. Thyreostatika bei vorbestehender Hyperthyreose (Medikamentenanamnese!)
Jodmangel	Hypothyreose nur bei sehr schwerer Ausprägung des Jodmangels

von Thyroxin („Hypothyroxinämie“). Jodmangel in der Schwangerschaft kann sehr ähnliche Folgen haben, auch dann sinkt T4 ab, der T3/T4-Quotient verschiebt sich (Autoregulation ohne Mitwirkung von TSH!), und damit steht weniger T4 für den Übergang auf den Feten zur Verfügung.

Ursachen

Tabelle 3 zeigt die möglichen Ursachen einer Hypothyreose bzw. eines Mangels an Schilddrüsenhormon nach der Konzeption.

Manifeste Hypothyreosen sind in der Schwangerschaft selten, es kommt jedoch gelegentlich bei einer Autoimmunthyreoiditis junger Frauen vor. Die Häufigkeit wird mit etwa 0,3–0,4 % angegeben. Die meisten Funktionsstörungen sind latent (2–3 % der Schwangeren), aber trotzdem relevant [11]. Es wird daher empfohlen, bei Schwangeren mit Schilddrüsenerkrankungen – einschließlich einem erhöhten Risiko für eine Störung der Schilddrüsenfunktion – entsprechende Kontrollen durchzuführen [47, 51].

TSH sollte jedenfalls gemessen werden:

- 4–6 Wochen nach der Konzeption, selbst wenn es vor der Schwangerschaft normal war,
- 4–6 Wochen nach jeder Änderung in der Levothyroxindosis (und natürlich nach dem Beginn einer Levothyroxintherapie),
- mindestens einmal pro Trimenon (bei behandelten Hypothyreosen gegebenenfalls öfter).

Schilddrüsenantikörper und Fehlgeburten

Das allgemeine (*a priori*) Risiko von Fehlgeburten (nach Spontankonzeption) wird mit 10–15 % angegeben – schließt man die klinisch inapparenten Ereignisse ein, sind es bis zu 31 % [11]. Das Risiko von habituellen Aborten (definiert als > 3 Fehlgeburten vor der 20. Schwangerschaftswoche, ohne zwischenzeitliche Lebendgeburt) betrifft 0,3–5 % aller Frauen [11]. Bei etwa der Hälfte dieser Patientinnen mit gehäuften Aborten finden sich Infekte, Autoimmunerkrankungen, Arzneimittel, Alkohol, Rauchen, Adipositas, Thrombophilie und andere mögliche Ursachen.

Querschnittsuntersuchungen

Erhöhte Raten an positiven TPO-Antikörpern wurde bei Frauen mit Aborten (auch wiederholten Aborten) beschrieben [52]; betroffen sind zwischen 7 und 62 % der Frauen, im Vergleich zu 3–14 % von Kontrollpersonen. Möglicherweise sind TPO-Antikörper und latente Hypothyreose-unabhängige Risikofaktoren für eine Fehlgeburt [53].

Interventionsstudien

In der prospektiven Studie von Negro et al. [45] wurden 115 Frauen mit positiven TPO-Antikörpern zu Placebo oder Levothyroxinbehandlung randomisiert, das Ergebnis wurde mit 869 Schwangeren von Antikörper-negativen Frauen verglichen. Die TPO-positiven Patientinnen hatten signifikant höhere TSH-Spiegel als die TPO-negativen Frauen, etwa 20 % in der Placebogruppe entwickelten im Schwangerschaftsverlauf

eine latente Hypothyreose. In einer zweiten Studie der gleichen Arbeitsgruppe (Frauen mit TPO-Antikörpern, die sich einer assistierten Reproduktion unterzogen) konnte Levothyroxin das Risiko von Aborten nicht verhindern [54, 55], doch gab es hier mögliche „confounder“ (zusätzliche Faktoren für die Infertilität).

Angesichts dieser Datenlage wird in der aktuellsten Leitlinie zu diesem Thema kein generelles Screening auf TPO-Antikörper und keine generelle Behandlung empfohlen [11]. Diese Thematik wird allerdings kontrovers diskutiert, und da die Levothyroxintherapie als eine sichere Therapie angesehen werden darf, kann durchaus eine individuelle Entscheidung für eine Therapie empfohlen werden.

Sind aber Antikörper bekannt, kann von einem erhöhten Risiko für eine Hypothyreose in der Schwangerschaft ausgegangen werden. Diese Frauen sollten entsprechend überwacht werden, auch wenn die Schilddrüsenfunktion vor Eintritt der Schwangerschaft euthyreot war [11].

Hypothyreose in der Schwangerschaft

Mögliche Konsequenzen einer unbehandelten Hypothyreose in der Schwangerschaft sind:

- Aborte im ersten Trimester [11, 53]
- Präeklampsie, erhöhte perinatale Komplikationen (uneinheitliche Datenlage)
- Schwangerschaftshochdruck [11]
- Frühgeburten [11, 56]
- Höhere Rate an Entbindungen durch Sectio [57]
- Neuropsychologische/kognitive Entwicklungshemmung des Kindes (dies auch bereits bei latenter Hypothyreose) [4–7, 11, 58–60].

Dies führt zu Empfehlungen für die Therapie, wobei die Evidenz für die manifeste Hypothyreose natürlich stärker ist als für die latente Hypothyreose [11] (siehe auch Abbildung 1):

Bei Frauen mit neu entdeckter Hypothyreose in der Schwangerschaft soll die Schilddrüse rasch auf euthyreote Verhältnisse eingestellt werden [11].

Bei Frauen mit bereits bekannter und behandelter Hypothyreose soll die Schilddrüsenfunktion innerhalb der ersten Wochen nach der Konzeption überprüft

werden [51], und danach mindestens einmal pro Trimester – unabhängig davon, aber stets 4–6 Wochen nach jeder Dosisänderung von (oder Neueinstellung mit) Schilddrüsenhormon (s. o.). Eine neuere Arbeit empfiehlt alle 4 Wochen [61]. Etwa 75–85 % der Frauen benötigen eine solche Dosiserhöhung, der erhöhte Bedarf beginnt etwa ab der 4.–6. Woche der Schwangerschaft und kann bis zu 30–60 % der bisherigen Dosis betragen [11]. Auch wenn der Dosisbedarf im ersten Trimenon nicht steigt, benötigen 25 % der Frauen später eine höhere Dosis von Levothyroxin; wird auch im zweiten Trimenon keine höhere Dosis benötigt, haben immer noch 35 % dieser Frauen einen erhöhten Bedarf im dritten Trimenon [11].

Der Zielwert des mütterlichen TSH liegt unter 2,5 mIU/L im ersten Trimenon [17], am besten wird jedoch ein TSH-Wert um 1–2 mIU/L angestrebt. Es ist sinnvoll, den TSH-Wert dort zu halten, obwohl die Leitlinie der Endocrine Society von 2007 im 2. und 3. Trimenon Werte von 3 mIU/L erlaubt [11]. Hyperthyreosen müssen vermieden werden, ein erniedrigtes TSH ist dagegen für den Schwangerschaftsverlauf nicht schädlich [47].

Zusätzlich zu Schilddrüsenhormon benötigt die Schwangere etwa 150 µg Jodid pro Tag, und zwar auch dann, wenn eine Autoimmunthyreoiditis vorliegt.

Nach der Entbindung kann die Dosis von Levothyroxin meist auf die vor der Schwangerschaft gegebene Dosis reduziert werden (mit Schilddrüsenkontrolle nach 4–6 Wochen).

■ Jodmangel und Jodmangelstruma

Global gesehen ist der Jodmangel die häufigste Ursache für Schilddrüsen-erkrankungen. Nach WHO-Schätzungen haben 2,2 Milliarden Menschen einen Jodmangel, 740 Millionen haben hierdurch bedingte Krankheiten (einschl. 43 Millionen mit verminderter Intelligenzentwicklung) [62].

Struma: Basisdiagnostik bei Struma ist nach der Palpation das TSH (zum Nachweis der Euthyreose) und das Sonogramm, dieses dient der Objektivierung des erhöhten Schilddrüsenvolumens,

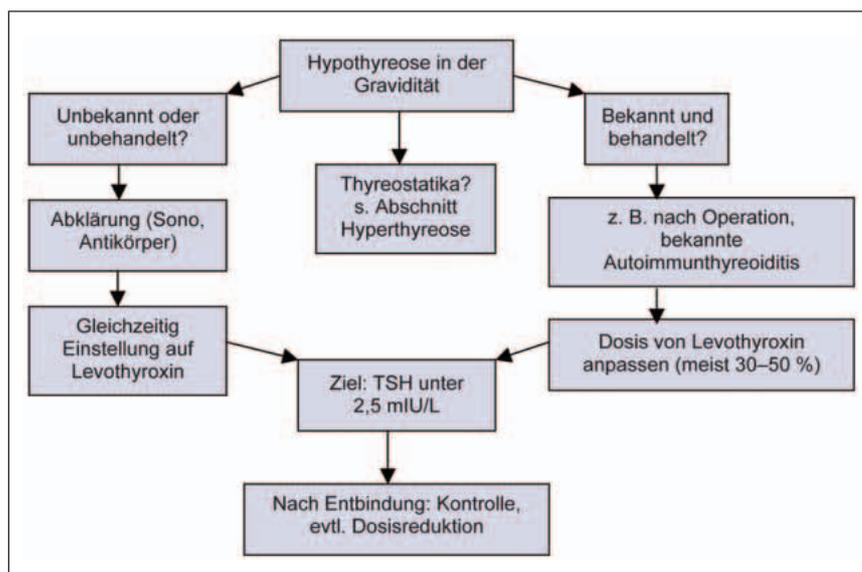


Abbildung 1: Flussdiagramm zur Behandlung der Hypothyreose in der Schwangerschaft

Tabelle 4: Mögliche Auswirkungen von Jodmangel in der Schwangerschaft

Auswirkungen bei der Mutter	Auswirkungen auf den Feten
„Hypothyroxinämie“	Verminderte Versorgung mit T4
Verschiebung des T3/T4-Quotienten	Verzögerte oder verminderte Hirnentwicklung*
Vergrößerung der Schilddrüse	Neugeborenenhypothyreose
Knotenbildung	Bei Hypothyreose der Mutter: IQ-Verminderung; Extremsituation: endemischer Kretinismus

* Hier handelt es sich um ganz spezifische Hirnleistungen, die geschädigt sein können, wenn das Kind von der Mutter unzureichend mit T4 versorgt wird.

dem Nachweis von Knoten und Pseudozysten sowie der Erkennung von Gewebeerkrankungen (z. B. einer hypertrophischen Autoimmunthyreoiditis).

Jodbedarf und Schwangerschaft: Der Jodbedarf steigt in der Schwangerschaft, weil

- die Produktionsrate von Schilddrüsenhormon steigt (erhöhter Verteilungsraum von Thyroxin infolge Gewichts- und TBG-Anstieg!),
- die renale Jodclearance der Mutter ansteigt (Jodverlust im Urin),
- und weil die kindliche Schilddrüse ihren Jodbedarf entwickelt.

Diese Faktoren können bei schwangeren Frauen u. U. zu einer suboptimalen Jodversorgung führen, insbesondere in Ländern mit einer nur grenzwertigen Jodversorgung. Zu den möglichen Folgen siehe Tabelle 4.

Geringe Mengen von Schilddrüsenhormon gehen von der Mutter auf das Kind über und sind nach heutiger Überzeu-

gung bedeutsam für die fetale Gehirnentwicklung. Die Beweise stammen aus Tierexperimenten, aus Untersuchungen von Neugeborenen ohne Schilddrüsenfunktion (deren Schilddrüsenhormone müssten ja „Null“ sein, tatsächlich sind sie messbar) und aus Longitudinaluntersuchungen von Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft eine Hypothyroxinämie hatten.

Ein extremer alimentärer Jodmangel bei der Mutter kann zur Hypothyreose des Kindes führen; dies kommt aber unter den Ernährungsbedingungen der westlichen Welt nicht mehr vor. Ein milder Jodmangel in der Schwangerschaft führt zu Schilddrüsenvergrößerung und Knotenentwicklung; es konnte sogar gezeigt werden, dass eine Struma umso wahrscheinlicher ist, je mehr Schwangerschaften eine Frau ausgetragen hat.

Das Problem ist von der Hypothyreose des Kindes abzugrenzen (Schilddrüsenagenesie, -dystopie, Organifikationsdefekte für Jodid), die durch Jodidgabe

Tabelle 5: Wirkungen von Jod in verschiedenen Konzentrationen – *dosis facit venenum*

Situation	Auswirkungen
Jodmangel	< 50 µg/Tag: Gefahr von Hypothyreose und Kretinismus < 100 µg/Tag: Endemische (Jodmangel-)Struma (und Komplikationen)
Optimale Jodzufuhr	100–150 µg/Tag gelten als optimal 150–250 µg/Tag gelten in der Schwangerschaft als optimal Bis 500 µg/Tag gelten generell als unbedenklich, allerdings steigt dann möglicherweise die Prävalenz der Autoimmunthyreoiditis an
ab ca. 0,5 mg/Tag	Wolff-Chaikoff-Effekt = Hemmung der Jodorganifikation (Wolff-Chaikoff-Effekt, TSH-unabhängig). Diese Hemmung wird beim Gesunden nach einigen Tagen von einer Hemmung der Jodaufnahme bzw. des Na-I-Symporters abgelöst. Bei autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen, Feten und Neugeborenen tritt das Phänomen des „persistierenden Wolff-Chaikoff-Effekts“ auf => Hypothyreose und Strumaentwicklung möglich.
Ca. 40–150 mg/Tag	Plummer-Effekt = Hemmung der Schilddrüsenhormonsekretion, das TSH steigt auch schon bei geringen Joddosen ab wenigen mg/Tag an (früher benutzt zur Vorbereitung von Hyperthyreosen für die Schilddrüsenoperation) Jodasthma, Jodakne, Jododerm: Nebenwirkungen von hochdosierten Jodtherapien in heute obsoleten Indikationen*

* „Jodallergien“ richten sich gegen organische Jodverbindungen (z. B. Röntgenkontrastmittel), beim Salz Kaliumjodid in therapeutischen Dosen ist diese Nebenwirkungen nicht vorstellbar.

bei der Mutter naturgemäß nicht zu beeinflussen ist.

Für Deutschland lautet die gegenwärtige Empfehlung, in der Schwangerschaft mit etwa 100–150 µg Jodid zu supplementieren [63]. In Kombination mit der alimentären Jodidversorgung wird damit der Bereich der WHO-Empfehlung (um 250 µg/Tag) erreicht. Der „sichere Bereich“ der Jodid supplementation geht bis etwa 500 µg/Tag, während oberhalb von 500 µg/Tag das Schilddrüsenvolumen des Neugeborenen ansteigt [64].

Jodexzess in der Schwangerschaft führt zu kindlicher Hypothyreose und Strumabildung. Dies wurde früher – gelegentlich auch noch heute [65] – in Einzelfällen beobachtet – z. B. nach Anwendung jodhaltiger organischer Jodverbindungen zur Desinfektion. Das Thema der Jodwirkungen ist stark erklärungsbedürftig (siehe Tab. 5); entscheidend ist, dass in der Schwangerschaft eine Zufuhr von 150–250 µg Jodid angestrebt werden sollte, dass es aber nicht sinnvoll ist, unkontrollierte Jodmengen (z. B. in Medikamenten und in Nahrungsergänzungsmitteln) zuzuführen. Urlaub an der See ist dagegen unproblematisch – was die Patienten dort auch immer in der Luft zu riechen meinen ist nicht das Jod, denn Jod ist geruchlos.

Schilddrüsenknoten, die sich in der Schwangerschaft entwickeln, sollten genauso wie außerhalb der Schwangerschaft abgeklärt werden, natürlich mit Ausnahme der nuklearmedizinischen Diagnostik [11] – also mittels Ultraschall, Funktionsdiagnostik und gegebenenfalls Feinnadelpunktion. Die unverdächtigen Knoten werden nur im Verlauf kontrolliert. Besteht der Verdacht auf Bösartigkeit, so muss individuell entschieden werden, ob in der Schwangerschaft operiert werden soll oder erst nach der Entbindung. Eine Studie hat die Überlebenszeit von Patientinnen verglichen, die in oder nach der Schwangerschaft operiert worden waren, und fand keinen Unterschied [66]. Die Schwangerschaft selbst hat nach den vorliegenden Daten keinen negativen Einfluss auf den Verlauf des Schilddrüsenkarzinoms [11].

Fetus und Schilddrüse

Beim Thema „Schilddrüse und Schwangerschaft“ sprechen wir stets von 2 Personen, Mutter und Fetus. Die plazentare Passage ist frei für Jod (auch für radioaktive Isotope wie ¹³¹Jod und ^{99m}Techne- tium), TPO-Antikörper, TSH-Rezeptorantikörper und für Thyreostatika [52]; Schilddrüsenhormone gehen nur in geringen Konzentrationen über, dieser Übergang scheint aber biologisch wichtig zu sein.

Fetale und neonatale Schilddrüsenfunktion

Die fetale Schilddrüsenanlage erscheint in der 10.–12. Schwangerschaftswoche; obwohl sie sehr rasch Jod konzentriert, findet bis zur 18.–20. Woche nur wenig Hormonsynthese statt; danach steigt die Produktion allmählich an. Zum Zeitpunkt der Entbindung ist beim Feten das TSH höher, FT4 niedriger und FT3 nur halb so hoch wie bei der Mutter. Kurz nach der Geburt steigt TSH rasch auf 50–80 mIU/L an und fällt innerhalb von 48 Stunden auf 10–15 mIU/L ab; T3 und T4 steigen rasch bis auf Werte oberhalb des Normbereichs von Erwachsenen an.

Fetale und neonatale Hyperthyreose

Die Inzidenz liegt bei 1–5 % der Schwangeren mit M. Basedow und steht nicht in Bezug zur mütterlichen Schilddrüsenfunktion. Übertragen werden die TSH-Rezeptorantikörper.

Überwachung des Feten mittels Ultraschall wird bei Frauen mit M. Basedow empfohlen, die in der Schwangerschaft thyreostatisch behandelt werden oder die TRAK-positiv sind [11]. Je höher der Titer der TSH-Rezeptorantikörper, desto höher die Wahrscheinlichkeit einer transplazentaren Passage und damit einer neonatalen Hyperthyreose [67]. Frauen ohne TRAK und ohne thyreostatische Therapie haben ein sehr niedriges Risiko [11].

Symptome/Komplikationen der fetalen Hyperthyreose können sein: Hohe fetale Herzfrequenz (> 160/min); Strumaentwicklung des Feten; Beschleunigung des Knochenalters; Entwicklungsrückstand; Kraniosynostosen; in schweren Fällen Herzinsuffizienz und Hydrops fetalis.

Aus diagnostischen Gründen kann eine Schilddrüsenhormonbestimmung im Nabelschnurblut durchgeführt werden, eine fetale Hyperthyreose kann dann u. U. thyreostatisch behandelt werden (das dürften aber sehr seltene Ausnahmefälle sein).

Nach der Entbindung sollte das Neugeborene durch einen pädiatrischen Endokrinologen mitbetreut werden.

Schwangere hypo-, Fet hyperthyreot

Diese Situation gibt es nach Thyreoidektomie wegen eines M. Basedow – die Schwangere hat dann eine substitutionsbedürftige Hypothyreose, aber es gehen

möglicherweise noch höhere Konzentrationen von TRAK auf den Feten über und führen dann zu einer Hyperthyreose, evtl. mit klinischen Konsequenzen [68].

Postpartale Schilddrüsenereignisse

Beim Neugeborenen können die konnatale Hyperthyreose auftreten (s. o.), oder die konnatale Hypothyreose (diese ist nicht Thema dieser Übersicht). Bei der Mutter können nach der Entbindung auftreten:

- ein Rezidiv eines vorbestehenden Morbus Basedow (s. o.),
- eine Exazerbation einer Autoimmunthyreoiditis (s. u.),
- oder eine postpartale Thyreoiditis.

■ Postpartale Thyreoiditis (PPT)

Definition

Variante der Immunthyreoiditis, die in 2 Phasen postpartal auftreten kann – mit einer transienten hyperthyreoten und einer transienten hypothyreoten Phase – es ist aber auch möglich, dass nur eine dieser beiden Phasen auftritt. Übersicht [69].

Häufigkeit

Nach systematischen Untersuchungen – in etwa 3–16 % aller Schwangerschaften. Die Häufigkeit klinisch manifester Erkrankungen ist aber viel niedriger! Das Risiko ist bei Schwangeren mit Diabetes mellitus Typ I (bis zu 25 %) und bei Patientinnen mit Schilddrüsenantikörpern höher. Die PPT kann auch nach Abort auftreten, auch nach dem Abbruch ektoper Schwangerschaften. Sie kann sich in nachfolgenden Schwangerschaften wiederholen.

Diagnose und Verlauf

Hyperthyreote Phase – meist nach 3 Monaten (Streubreite 3–6 Monate), Dauer 1–2 Monate. Die Symptome sind meist relativ mild, 30 % sind asymptomatisch und das Szintigramm – wenn es denn angefertigt wird – zeigt einen hochgradig verminderten Uptake. Meist wird aber in dieser Zeit noch gestillt, sodass keine nuklearmedizinischen Untersuchungen möglich sind. Abnahme des Milchvolumens kann ein Symptom der PPT sein. Im Ultraschall wird Echoarmut der Schilddrüse beobachtet [70]. Die Patientinnen haben so gut wie immer TPO-Antikörper, aber keine TRAK.

Eine Therapie ist nicht erforderlich – allenfalls symptomatisch, z. B. mit einem niedrig dosierten Betablocker (10 mg Propranolol).

Differenzialdiagnose

Die immunogene Hyperthyreose tendiert nach der Entbindung zum Rezidiv. Die Diagnose wird erleichtert, wenn die Patientin Augensymptome und eine typisch veränderte, stark hypervaskularisierte Struma hat, wenn sie TRAK-positiv ist, und wenn sie bereits vor der Schwangerschaft einen M. Basedow hatte.

Hypothyreote Phase

Meist nach 3–8 Monaten, im Mittel nach 6 Monaten. Die Hypothyreose tritt früher auf, wenn eine hyperthyreote Phase vorausgegangen ist, als wenn diese fehlt. Dauer ca. 4–6 Monate (nur selten permanent – dann war die Erkrankung vielleicht eine Autoimmunthyreoiditis).

Häufigste Symptome: Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Gedächtnisprobleme, Obstipation, evtl. Depressionen – allerdings sind die Beziehungen zwischen der PPT und der postpartalen Depression nicht gut belegt [11].

Therapie: Einstellung auf Levothyroxin, nach ca. 6 Monaten Auslassversuch.

Differenzialdiagnose

Postpartale Exazerbation einer Autoimmunthyreoiditis. Diese ist gekennzeichnet durch eine transiente oder permanente Hypothyreose, evtl. mit einer ebenfalls transienten oder permanenten Vergrößerung der Schilddrüse. Histologisch/zytologisch sind PPT und Autoimmunthyreoiditis sehr ähnlich. Die klinische Abgrenzung ist unscharf.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 203–7.
2. Mitchell ML, Klein RZ. The sequelae of untreated maternal hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2004; 1 (Suppl 3): U45–U48.
3. Dietlein M, Moka D, Schmidt M, Theissen P, Schicha H. Prävention, Screening und Therapie gutartiger Schilddrüsen-erkrankungen unter dem Aspekt von Kosten und Nutzen. *Nuclearmedizin* 2003; 42: 181–9.
4. Kooistra L, Crawford S, van Baar AL, Brouwers EP, Pop VJ. Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatrics* 2006; 117: 161–7.

5. Lafranchi SH, Haddow JE, Hollowell JG. Is thyroid inadequacy during gestation a risk factor for adverse pregnancy and developmental outcomes? *Thyroid* 2005; 15: 60–71.
6. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A, Schmidt HG, Visser TJ, et al. Maternal Thyroid Function during Early Pregnancy and Cognitive Functioning in Early Childhood: The Generation R Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4227–34.
7. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 2000; 7: 127–30.
8. Idris I, Srinivasan R, Simm A, Page RC. Maternal hypothyroidism in early and late gestation: effects on neonatal and obstetric outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 560–5.
9. Raber W, Nowotny P, Vytiska Binstorfer E, Vierhapper H. Thyroxine treatment modified in infertile women according to thyroxine-releasing hormone testing: 5 year follow-up of 283 women referred after exclusion of absolute causes of infertility. *Hum Reprod (Oxf)* 2003; 18: 707–14.
10. Ludwig M, Banz C, Katalinic A, Jacobeit J, Epe M, von zur Mühlen A, et al. The usefulness of a thyrotropin-releasing hormone stimulation test in subfertile female patients. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23: 226–30.
11. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinner D, et al. Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: s1–s47.
12. Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58: 138–40.
13. Surks MI, Goswami D, Daniels GH. The thyrotropin reference range should remain unchanged. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5489–96.
14. Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5483–8.
15. Brabant G, Kahaly G, Schicha H, Reiners C. Milde Formen der Schilddrüsenfunktionsstörung. Ursachen, Diagnostik, Vorgehen. *Dt Arztebl* 2006; 103: 2110–5.
16. De Geyter C, Steimann S, Müller B, Kränzlin M, Meier C. Pattern of thyroid function during early pregnancy in women diagnosed with subclinical hypothyroidism and treated with l-thyroxine is similar to that in euthyroid controls. *Thyroid* 2009; 19: 53–9.
17. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: E44–E48.
18. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopoulou P, Paunkovic J, Paunkovic N. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 655–9.
19. Bals-Pratsch M, De Geyter C, Müller T, Frieling U, Lerchl A, Pirke KM. Episodic variations of prolactin, thyroid-stimulating hormone, luteinizing hormone, melatonin and cortisol in infertile women with subclinical hypothyroidism. *Hum Reprod* 1997; 12: 896–904.
20. Raber W, Gessl A, Nowotny P, Vierhapper H. Hyperprolactinaemia in hypothyroidism: clinical significance and impact of TSH normalization. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58: 185–91.
21. Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S, Offner AH, Gartner R. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 363–9.
22. Benson R, Dailey ME. The menstrual pattern in hyperthyroidism and subsequent posttherapy hypothyroidism. *Surg Gynecol Obstet* 1955; 100: 19–26.
23. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas G, Papadopoulou P, Batrinos M. Menstrual disturbances in thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40: 641–4.
24. Krassas GE. Thyroid disease and female reproduction. *Fertil Steril* 2000; 74: 1063–70.
25. O'Brien IAD, Lewin IG, O'Hare JP, Corral RJM. Reversible male subfertility due to hyperthyroidism. *Br Med J* 1982; 285: 691.
26. Wagner MS, Wajner SM, Maia AL. The role of thyroid hormone in testicular development and function. *J Endocrinol* 2008; 199: 351–65.
27. Krassas GE, Tziomalos K, Papadopoulou F, Pontikides N, Perros P. Erectile dysfunction in patients with hyper- and hypothyroidism: how common and should we treat? *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1815–9.

28. Krassas GE. Thyroid diseases and erectile dysfunction. *J Androl* 2009; 30: 406.
29. Carani C, Isidori AM, Granata A, Carosa E, Maggi M, Lenzi A, et al. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6472–9.
30. Cihan A, Demir O, Demir T, Aslan G, Comlekci A, Esen A. The relationship between premature ejaculation and hyperthyroidism. *J Urol* 2009; 181: 1273–80.
31. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B, Schweitzer DH. Thyroid-stimulating hormone assessments in a Dutch cohort of 620 men with lifelong premature ejaculation without erectile dysfunction. *J Sex Med* 2005; 2: 865–70.
32. Krassas GE, Poppe K, Glinöer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010; 31: 702–55.
33. Jannini EA, Ullisse S, D'Armiento M. Thyroid hormone and male gonadal function. *Endocr Rev* 1995; 16: 443–59.
34. Meeker JD, Godfrey-Bailey L, Hauser R. Relationships between serum hormone levels and semen quality among men from an infertility clinic. *J Androl* 2007; 28: 397–406.
35. Trummer H, Ramschack-Schwarzer S, Haas J, Habermann H, Pummer K, Leeb G. Thyroid hormones and thyroid antibodies in infertile males. *Fertil Steril* 2001; 76: 254–7.
36. Poppe K, Glinöer D, Tournaye H, Maniewski U, Haentjens P, Velkeniers B. Is systematic screening for thyroid disorders indicated in subfertile men? *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 363–6.
37. Krassas GE, Pontikides N, Deligianni V, Miras K. A prospective controlled study of the impact of hyperthyroidism on reproductive function in males. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3667–71.
38. Corrales Hernandez JJ, Miralles Garcia JM, Garcia Diez LC. Primary hypothyroidism and human spermatogenesis. *Arch Androl* 1990; 25: 21–7.
39. Wagner MS, Wajner SM, Maia AL. Is there a role for thyroid hormone on spermatogenesis? *Microsc Res Tech* 2009; 72: 796–808.
40. Abalovich M, Levalle O, Hermes R, Scaglia H, Aranda C, Zylbersztejn C, et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis and seminal parameters in hyperthyroid males. *Thyroid* 1999; 9: 857–63.
41. Kidd GS, Glass AR, Vigersky RA. The hypothalamic-pituitary-testicular axis in thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 798–802.
42. Jannini EA, Ullisse S, D'Armiento M. Macroorchidism in juvenile hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2543–4.
43. Stricker R, Echenard M, Eberhart R, Chevaillier MC, Perez V, Quinn FA, et al. Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 509–14.
44. Lee RH, Spencer C, Mestman J, Miller E, Petrovic I, Braverman L, et al. Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 260e1–260e6.
45. 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.
46. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 239–45.
47. Ross DS. Overview of thyroid disease in pregnancy. *Uptodate* 2007; 15: 2.
48. Lehnert H. Rationelle Diagnostik in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. 3. Aufl. Thieme Verlag, Stuttgart, 2009.
49. Clark SM, Saade GR, Snodgrass WR, Hankins GD. Pharmacokinetics and pharmacotherapy of thionamides in pregnancy. *Ther Drug Monit* 2006; 28: 477–83.
50. Mortimer RH, Cannell GR, Addison RS, Johnson LP, Roberts MS, Bernus I. Methimazole and propylthiouracil equally cross the perfused human term placental lobule. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3099–102.
51. Hallengren B, Lantz M, Andreasson B, Grennert L. Pregnant women on thyroxine substitution are often dysregulated in early pregnancy. *Thyroid* 2009; 19: 391–4.
52. Fink HJ, Hintze G. Aktuelle Schilddrüsendiagnostik und -therapie bei Fertilitätsstörungen und Schwangerschaft. *Med Klin* 2006; 101: 645–52.
53. de Vivo A, Mancuso A, Giacobbe A, Moleti M, Maggio Savasta L, de Dominicis R, et al. Thyroid function in women found to have early pregnancy loss. *Thyroid* 2010; 20: 633–7.
54. Negro R, Mangieri T, Coppola L, Presicce G, Casavola EC, Gismondi R, et al. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. *Hum Reprod* 2005; 20: 1529–33.
55. Negro R, Formoso G, Coppola L, Presicce G, Mangieri T, Pezzarossa A, et al. Euthyroid women with autoimmune disease undergoing assisted reproduction technologies: the role of autoimmunity and thyroid function. *J Endocrinol Invest* 2007; 30: 3–8.
56. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002; 12: 63–8.
57. Chauhan SP, Magann EF, Scott JR, Scardo JA, Hendrix NW, Martin JNJ. Cesarean delivery for fetal distress: rate and risk factors. *Obstet Gynecol Survey* 2003; 58: 337–50.
58. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549–55.
59. Kasatkina EP, Samsonova LN, Ivakhnenko VN, Ibragimova GV, Ryabykh AV, Naumenko LL, et al. Gestational hypothyroxinemia and cognitive function in offspring. *Neurosci Behav Physiol* 2006; 36: 619–24.
60. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulmsa T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 282–8.
61. Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY trial). *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3234–41.
62. Delange FM, Dunn JT. Iodine deficiency. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *The Thyroid. A fundamental and clinical text*. 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005; 264–88.
63. Gärtner R. Thyroid disorders during pregnancy. *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134: 83–6.
64. Zimmermann MB, Ito Y, Hess SY, Fujieda K, Molinari L. High thyroid volume in children with excess dietary iodine intakes. *Am J Clin Nutr* 2005 May; 81: 840–4.
65. Velasco I, Naranjo S, Lopez P, Garriga MJ, Garcia F, Soriguer F. Use of povidone-iodine during the first trimester of pregnancy: a correct practice? *Br J Obstet Gynaecol* 2009; 116: 452–5.
66. Moosa M, Mazzaferri EL. Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 862.
67. Laurberg P, Nygaard B, Glinöer D, Grussendorf M, Orgiazzi J. Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 584–6.
68. Laurberg P, Bournaud C, Karmisholt J, Orgiazzi J. Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 1–8.
69. Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18: 303–16.
70. Adams H, Jones MC, Othman S, Lazarus JH, Parkes AB, Hall R, et al. The sonographic appearances in postpartum thyroiditis. *Clin Radiol* 1992; 45: 311–5.

Lecture Board:

Dr. med. Max Murtinger, Bregenz
Univ.-Doz. Dr. Dietmar Spitzer, Salzburg
Univ.-Prof. Dr. Herbert Zech, Bregenz

DFP online Literaturstudium

Entsprechend dem Fortbildungsgedanken des JOURNALS FÜR REPRODUKTIONS- UND ENDOKRINOLOGIE werden approbierte Fachartikel zur Erlangung von DFP- (Diplom-Fortbildungsprogramm-) Punkten (Österreich) der „Akademie der Ärzte“ publiziert.

CME/DFP

Die gegenseitige Anerkennung von Fortbildungspunkten wurde wieder aufgenommen! Teilnehmer aus Deutschland können sich die erworbenen DFP-Punkte aus Österreich 1:1 anrechnen lassen.

Den Test zur Erlangung von 2 DFP-Punkten finden Sie in Kürze unter:

<http://www.meindfp.at>



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

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](#)