

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Schilddrüsenerkrankungen in der Schwangerschaft

Zimmermann A, Weber MM

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2012; 6 (1)

(Ausgabe für Österreich), 6-12

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2012; 6 (1)

(Ausgabe für Schweiz), 7-13

Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft

Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the



Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. h. b. GZ07Z007636M · Verlagspostamt: 3002 Parkersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Schilddrüsenerkrankungen in der Schwangerschaft

A. Zimmermann, M. M. Weber

Kurzfassung: Während der Schwangerschaft findet eine Vielzahl an physiologischen Schilddrüsenveränderungen statt: Anstieg des Thyroxin-bindenden Globulins, Abfall des TSH, Zunahme der Gesamt-Thyroxin-Konzentration und des Jodbedarfs.

In der vorliegenden Übersichtsarbeit wird auf Schwangerschafts-assoziierte pathologische Veränderungen der Schilddrüse eingegangen, mit Beleuchtung ihrer Bedeutung für Mutter und Kind sowie mit einer praxisorientierten Darstellung aktueller Empfehlungen für Diagnostik für Therapie.

Zur Definition der Hypothyreose sind Trimenon-spezifische obere TSH-Normwerte zu beachten. Eine Behandlung ist bei manifester Schilddrüsenunterfunktion sowie bei latenter Hypothyreose notwendig, um negative Folgen für Mutter und Kind zu verhindern. Bei positivem Anti-TPO-Titer und Euthyreose ist eine regelmäßige TSH-Kontrolle notwendig.

Die häufigste Ursache für eine Hyperthyreose in der Schwangerschaft ist der M. Basedow. Differenzialdiagnostisch ist eine Schwangerschafts-assoziierte Hyperthyreose abzugrenzen. Bei floridem M. Basedow kommen Thyreostatika in der niedrigsten effektiven Dosis zum Einsatz, mit dem Ziel, fT4 im oberen Normbereich und TSH supprimiert zu halten, wobei Trimenon-spezifische Kontraindikationen (hepatotoxisches Risiko unter Propylthiouracyl und malformatives Risiko unter Carbimazol) zu beachten sind. Eine TRAK-Kontrolle sollte monatlich durchgeführt

werden, parallel zu regelmäßigen sonographischen Kontrollen des Feten.

Die Postpartum-Thyreoiditis (PPT) verläuft oft biphasisch, mit einer selbstlimitierenden hyperthyreoten Phase in den ersten 6 Monaten, gefolgt von Hypothyreose und Euthyreose nach ca. 1 Jahr.

Bei der Erstdiagnose eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms in der Schwangerschaft kann die Operation meistens bis postpartal verschoben werden.

Weiterhin wird auf die Bedeutung und praktische Gewährleistung einer adäquaten Jodversorgung in der Schwangerschaft eingegangen.

Schlüsselwörter: Hypothyreose, Hyperthyreose, anti-TPO, TSH, Postpartum-Thyreoiditis, Struma nodosa

Abstract: Thyroid Diseases During Pregnancy. Pregnancy is associated with various changes in thyroid metabolism: increase in thyroxin binding globulin, decrease of TSH, increase of total thyroxin concentration as well as of iodine requirements.

Here we provide an overview about pregnancy-associated thyroid diseases with focus on the risks for mother and child as well as current recommendations for diagnosis and treatment.

Hypothyroidism during pregnancy is defined according to trimester-specific TSH cut-off values. Since it has been associated with adverse outcomes for both mother and offspring, a sub-

stitution is needed not only for manifest hypothyroidism but also for latent hypothyroidism. In the presence of anti-TPO-antibodies with normal thyroid status, a regular monitoring for TSH elevation is needed.

The most frequent cause of hyperthyroidism during pregnancy is Graves' disease, which has to be differentiated from gestational hyperthyroidism. Antithyroid drugs are recommended in the lowest effective dose for Graves' disease with overt hyperthyroidism, so that fT4 is kept in the upper normal range and TSH remains suppressed. Trimester-specific contraindications for antithyroid drugs should be considered. TRAK is to be controlled monthly and a sonographic monitoring of the foetus is mandatory.

The postpartum thyreoiditis (PPT) has a biphasic course, with a transient thyreotoxic phase in the first 6 months, followed by hypothyroidism and possible return to the euthyroid state after 1 year postpartum.

If a differentiated thyroid cancer is diagnosed during pregnancy, surgery can mostly be safely postponed until after delivery.

Furthermore, the importance of iodine deficiency and the recommendations for an optimal iodine intake during pregnancy are highlighted.

J Gynäkol Endokrinol 2012; 22 (1): 6–12.

Key words: hypothyroidism, hyperthyroidism, anti-TPO, TSH, postpartum thyroiditis, nodular goitre

Hintergrund

In den vergangenen 20 Jahren wurden zahlreiche Erkenntnisse über die Bedeutung und das optimale Management von Schilddrüsenerkrankungen während der Schwangerschaft gesammelt. Zunehmend mehr gesicherte Daten existieren zu dem Hintergrund der korrekten Schilddrüsenhormonsubstitution während der Schwangerschaft, den Risiken einer latenten maternalen Hypothyreose auf die mentale Entwicklung des Kindes, der Rolle einer ausreichenden Jodversorgung für die Mutter und den Fetus sowie zu den Folgen von Schilddrüsenautoantikörpern auf den Schwangerschaftsverlauf. Hyper- oder Hypothyreose beeinflussen die Schwangerschaft und den Feten und die Schwangerschaft hat wiederum eine verändernde Wirkung auf die Schwere und den Verlauf von Schilddrüsenerkrankungen. Daher sind eine frühe Erkennung und adäquate Behandlung von thyreoidalen Störungen in der Schwangerschaft, in enger Zusammenarbeit zwischen Endokrinologen und Frauenärzten, von größter Bedeutung.

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik, Schwerpunkt Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen, Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. Anca Zimmermann, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Schwerpunkt Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen, Johannes-Gutenberg-Universität, D-55131 Mainz, Langenbeckstraße 1; E-Mail: zimmeran@uni-mainz.de

Physiologische Veränderungen der Schilddrüse während der Schwangerschaft

Um das Spektrum der Schilddrüsenerkrankungen in der Schwangerschaft zu verstehen, ist zunächst ein Überblick über die physiologischen Veränderungen der Schilddrüse in der Schwangerschaft sinnvoll.

1. Die vermehrte Östrogenproduktion stimuliert die Produktion des Thyroxin-bindenden Globulins (TBG). Dieses steigt in der 1. Schwangerschaftshälfte bis auf das 2–3-Fache an, was auf einer erhöhten Synthese, einer vermehrten Sialylierung, einer verminderten renalen Clearance und demzufolge einer verlängerten Halbwertszeit beruht [1].
2. Im 1. Trimenon steigt die Konzentration des humanen Choriongonadotropins (hCG) an, der Gipfel wird etwa in der 10.–12. Schwangerschaftswoche erreicht. Dieses Hormon hat eine schwache Stimulationswirkung auf den Thyreotropin- (TSH-) Rezeptor. Als Folge fällt der TSH-Spiegel im 1. Trimenon auf Werte ab, die bei 10–20 % der Frauen sogar unter dem Referenzbereich einer Nichtschwangeren liegen. Ab dem 2. Trimenon steigen die TSH-Werte wieder an, parallel zu den fallenden hCG-Konzentrationen. Eine subklinische Hyperthyreose wirkt sich nicht negativ auf den Schwangerschaftsverlauf aus, sodass ein noch detektabler

TSH-Wert nicht als klinisch signifikant eingestuft wird. Es wird empfohlen, der Interpretation von Schilddrüsenwerten Schwangerschafts-spezifische TSH-Referenzintervalle, definiert für eine Bevölkerung mit optimaler Jodversorgung, zugrunde zu legen. In Abwesenheit solcher Referenzwerte sind folgende TSH-Bereiche festgelegt: 0,1–2,5 mU/l für das 1. Trimenon, 0,2–3,0 mU/l für das 2. Trimenon und 0,3–3,0 mU/l für das 3. Trimenon [2].

3. Zusätzlich wird eine Zunahme der Gesamt-Thyroxinkonzentration (tT4) um bis zu 50 % durch die erhöhte TBG-Bindungskapazität, den vergrößerten T4-Verteilungspool und die gesteigerte T4-Verstoffwechslung beobachtet. Das freie Trijodthyronin (fT3) fällt während der Schwangerschaft ab, während das freie Thyroxin (fT4) bis zur 9.–13. Woche ansteigt und danach, umgekehrt zum TSH-Verlauf, wieder sinkt [3].
4. Eine weitere physiologische Veränderung stellt der Anstieg des Jodbedarfs dar. Schwangere haben einen täglichen Jodbedarf von 200–300 µg, was durch die verstärkte Hormonsynthese, die verstärkte renale Clearance und den fetalen Jodverbrauch zu erklären ist. Eine Unterversorgung mit Jod führt zur Ausbildung einer Struma, zur Verschlechterung der mütterlichen und fetalen Schilddrüsenfunktion sowie zu einem erhöhten Risiko für Fehl- und Totgeburten und zu Störungen der fetalen Entwicklung. Ein Jodmangel während der Stillzeit trägt zu einer Verschlechterung des maternalen Schilddrüsenstatus, zur Produktion einer jodarmen Milch und zu Entwicklungsstörungen des Kindes bei. Die Schilddrüsenhormone gehen in geringer Menge plazental auf das Kind über. Erst ab der 12. Schwangerschaftswoche kann die fetale Schilddrüse selbständig Hormone synthetisieren. Jodid und die Schilddrüsenautoantikörper passieren die Plazentaschranke gut [2].

■ Schilddrüsenerkrankungen und Schwangerschaft

Die Diagnose der Schilddrüsenstörungen beruht auf Anamnese, klinischer Untersuchung mit Tastbefund der Schilddrüse, Hormonbestimmungen (TSH, fT3, fT4), Antikörpermessung sowie Ultraschall mit Erfassung von Volumen, Echogenität, Durchblutung und knotigen Veränderungen.

Im Folgenden wird ein Überblick über relevante Schwangerschafts-assoziierte pathologische Schilddrüsenveränderungen gegeben:

- Hypothyreose
- Hyperthyreose
- Struma nodosa und Malignität
- Postpartale Thyreoiditis
- Jodmangel

■ Hypothyreose

Definition

Die primäre mütterliche Hypothyreose ist definiert durch TSH-Werte $> 2,5$ mU/l. Bei einer TSH-Konzentration von 2,5–10 mU/l und normalen fT4-Werten liegt eine latente Hypothyreose vor. Die Konstellation von TSH $> 2,5$ mU/l und fT4 unter der Norm

oder TSH > 10 mU/l unabhängig von der fT4-Konzentration definiert die manifeste Hypothyreose. Die isolierte Hypothyroxinämie ist definiert als eine normwertige TSH-Konzentration in Kombination mit einem fT4-Wert in der 5.–10. Perzentile des Referenzintervalls [2].

Ursachen

Eine Hypothyreose in der Schwangerschaft kann vorbestehen oder neu auftreten. Die häufigste Ursache in einer Bevölkerung mit adäquater Jodversorgung ist die autoimmune Hypothyreose (Hashimoto-Thyreoiditis). Seltene Ursachen einer vorbestehenden Hypothyreose sind z. n. Thyreoidektomie bei Struma nodosa oder Schilddrüsenkarzinom, sekundäre Hypothyreose nach operativer Entfernung eines Hypophysenmakroadenoms oder Kraniopharyngeoms, z. n. Radiatio im Halsbereich, medikamentös induzierte Hypothyreose (z. B. Amiodaron) sowie konnatale Hypothyreose durch angeborene Defekte in der Schilddrüsenhormon-Biosynthese. Eine weitere seltene Konstellation ist das Vorhandensein einer Hashimoto-Thyreoiditis im Rahmen eines polyglandulären Autoimmunsyndroms, in Assoziation mit z. B. primärem Hyperparathyreoidismus, Diabetes mellitus Typ 1, M. Addison, perniziöse Anämie etc.

Häufigkeit

2–3 % aller Schwangeren sind latent hypothyreot, während bei 0,3–0,5 % aller Schwangerschaften eine manifeste Hypothyreose vorliegt [4]. Schilddrüsenantikörper wurden in ca. 50 % der schwangeren Frauen mit latenter Hypothyreose und > 80 % der Frauen mit manifester Hypothyreose detektiert [5]. Umgekehrt finden sich bei 10 % der Bevölkerung die bei der Hashimoto-Thyreoiditis typischerweise erhöhten Thyreoperoxidase-Antikörper (TPO-AK) und/oder Thyreoglobulinantikörper (TG-AK). Davon sind 80 % weiblich. Bei positivem TPO-AK-Status liegt das Risiko, innerhalb eines Jahres eine manifeste Hypothyreose zu entwickeln, bei 5 % [6].

Bedeutung

Folgen der manifesten Hypothyreose sind eine eingeschränkte Fertilität, eine erhöhte Rate an Missbildungen, eine 2-fach erhöhte Rate an Frühgeburten, Eklampsie, Geburtskomplikationen sowie eine eingeschränkte neuropsychologische Entwicklung des Kindes. Literaturdaten belegen die schwerwiegenden Folgen für das Kind durch den Nachweis einer retardierten motorischen Entwicklung im 6.–12. Lebensmonat [7] sowie einer reduzierten kognitiven Leistung im 10. Lebensjahr. Demzufolge weisen 24 % der Kinder von Müttern, welche während der Schwangerschaft eine unbehandelte manifeste Hypothyreose hatten, einen IQ-Score < 85 % des Sollwertes im Vergleich zu 4 % in der Kontrollgruppe. Konzentrations- und Lernschwächen zeigen 60 % bzw. 37 % der betroffenen Kinder im Vergleich zu jeweils 15 % der Kontrollgruppe [8].

Die Folgen einer subklinischen Hypothyreose in der Schwangerschaft sind weniger gut belegt. Die größte bisherige Studie zeigt in einem prospektiven randomisierten Design mit > 4000 Frauen eine erhöhte Rate an Geburtskomplikationen bei anti-TPO-positiven Schwangeren mit TSH-Werten $> 2,5$ mU/l sowie eine signifikante Reduktion von Komplikationen, wenn diese Frauen mit L-Thyroxin behandelt wurden [9]. Weiterhin konnte die gleiche Gruppe eine erhöhte Rate an Aborten bei Frauen ohne Anti-TPO-AK und TSH-Werten von 2,5–5 mU/l

im Vergleich zu Schwangeren mit TSH-Werten $< 2,5$ mU/l nachweisen [10]. Auch die Effekte einer subklinischen Hypothyreose auf die neurokognitive Entwicklung des Kindes sind noch nicht ausreichend gut belegt. Vorläufige Daten aus dem „Controlled Antenatal Thyroid Screening Trial“, welche anlässlich des „International Thyroid Congress 2010“ vorgestellt wurden, zeigen eine signifikant höhere Rate an Kindern mit einem IQ-Score < 85 , wenn ihre Mütter keine Therapie bei latenter Hypothyreose während der Schwangerschaft erhalten hatten.

Hinsichtlich des Anti-TPO-AK-Status haben euthyreote Schwangere mit TSH-Werten $< 2,5$ mU/l und positivem Antikörper-Titer eine signifikant höhere Rate an Frühgeburten (< 34 . Schwangerschaftswoche) im Vergleich zu anti-TPO-negativen Frauen [11]. Eine frühere Studie, in der Euthyreose bei Schwangeren noch mit einem oberen Normwert von $4,2$ mU/l definiert wurde, konnte zeigen, dass Frauen mit anti-TPO-positivem Status, welche eine L-Thyroxin-Substitution erhalten hatten, eine signifikant niedrigere Rate an Fehlgeburten aufwiesen, im Vergleich zu anti-TPO-positiven Frauen ohne Substitution und ähnlich zu Antikörper-negativen euthyreoten Frauen [12]. Weiterhin bedeutet ein positiver Anti-TPO-Status ein erhöhtes Risiko für Infertilität [13]. Spätere Daten finden jedoch keinen sicheren Zusammenhang zwischen Anti-TPO-AK und Schwangerschaftskomplikationen [14].

Ob eine isolierte Hypothyroxinämie bei normwertigem TSH mit Entwicklungsstörungen des Feten einhergeht, ist bislang nicht ausreichend geprüft. Es gibt jedoch Hinweise, dass ft4-Werte zwischen der 5. und 10. Perzentile mit reduzierten psychomotorischen Leistungen und Kommunikationsfähigkeiten im Kindesalter verbunden sind [15, 16].

Klinik

Bei manifester Hypothyreose können folgende typische Symptome und Zeichen angetroffen werden: Kälteintoleranz, Müdigkeit und Abgeschlagenheit, trockene Haut, rissige Haare, Gewichtszunahme, Ödeme, Heiserkeit. Einige dieser Veränderungen können auch im Rahmen der Schwangerschaft vorhanden sein, daher ist allein die klinische Diagnose bei diskreter Ausprägung nicht selbstverständlich.

Diagnostik

Die Diagnostik basiert auf der Bestimmung von TSH nach Feststellung der Schwangerschaft. Bei Werten $> 2,5$ mU/l sollte eine Bestimmung von ft3, ft4 und der TPO-Antikörper erfolgen. Die sonographische Untersuchung der Schilddrüse erbringt Hinweise für eine Hashimoto-typische Echostruktur (echoarme, inhomogene Schilddrüse) oder für Knoten.

Therapie:

Die aktuellen Leitlinien empfehlen [2]:

- Eine optimale Versorgung mit Schilddrüsenhormonen schon vor der Schwangerschaft bei bekannter Hypothyreose mit Anstreben eines TSH-Wertes $< 2,5$ mU/l.
- Anheben der L-Thyroxin-Dosis bei vorbestehender Substitution aufgrund einer Hypothyreose und Feststellung der Schwangerschaft (Ausbleiben einer Periode, spätestens in der 4.–6. Schwangerschaftswoche) um 25–30 %.
- Bei vor der Schwangerschaft unbekannter Thyreopathie: TSH-Screening bei Feststellung der Schwangerschaft, op-

timal nicht später als in der 4.–6. Schwangerschaftswoche.

- Bei Erstdiagnose einer Hypothyreose ist der Bedarf an einer Dosis von 2–2,4 µg/kg/Tag zu richten.
- Anstreben von Trimenon-spezifischen TSH-Zielwerten ($< 2,5$ mU/l im 1. Trimenon, $< 3,0$ mU/l im 2. und 3. Trimenon).
- Regelmäßige Kontrollen der Schilddrüsenwerte alle 4 Wochen in der 1. Schwangerschaftshälfte, danach – bei stabilen Werten – ca. alle 6 Wochen.
- Nach Entbindung Reduktion der L-Thyroxin-Dosis auf die Präkonzeptions-Dosis mit anschließender Kontrolle in ca. 6 Wochen.
- Auch eine subklinische Hypothyreose mit positivem Anti-TPO-Titer muss substituiert werden; Ziel ist ein TSH-Wert $< 2,5$ mU/l.
- Bei subklinischer Hypothyreose mit negativem Anti-TPO-Status kann aufgrund der Datenlage keine harte Empfehlung für oder gegen eine Substitution ausgesprochen werden. Wenn in dieser Situation keine Substitution erfolgt, sind TSH- und ft4-Bestimmungen alle 4 Wochen in der 1. Schwangerschaftshälfte notwendig, danach mindestens 1× zwischen der 22. und 32. Schwangerschaftswoche. Eine Substitution bei subklinischer Hypothyreose ist jedoch nach Ansicht der Autoren, unabhängig vom TPO-Status, aufgrund der geringen Nachteile der Substitution und der potenziellen Vorteile durchaus zu erwägen.
- Eine Hypothyreose ist keine Kontraindikation für die Jodid-supplementation. Daher sollte die normale Jodiddosis von 150–200 µg/Tag verabreicht werden.

■ Hyperthyreose

Definition

Eine manifeste Hyperthyreose liegt vor, wenn die TSH-Konzentration $< 0,01$ mU/l beträgt und ft3 und ft4 erhöht sind. Bei normwertigen peripheren Schilddrüsenhormonen und TSH $< 0,01$ mU/l liegt eine latente Hyperthyreose vor.

Ursachen

Die häufigste Ursache in der Schwangerschaft ist mit > 85 % der M. Basedow, welcher typischerweise die Trias autoimmune Hyperthyreose, Struma und Augenbeteiligung (endokrine Orbitopathie) umfasst. Seltener Ursachen sind eine iatrogene Hyperthyreose, eine fokale Autonomie, eine Thyreoiditis sowie die Schwangerschafts-assoziierte Hyperthyreose. Sehr selten können eine Blasenmole oder ein Chorionkarzinom auftreten.

Häufigkeit

Eine manifeste Hyperthyreose betrifft 0,1–1 % aller Schwangerschaften, während eine transiente subklinische Hyperthyreose bei 10–20 % der Schwangeren auftreten kann [17]. Eine Schwangerschafts-assoziierte Hyperthyreose kommt in 1–3 % der Fälle vor und ist bedingt durch hohe hCG-Spiegel. Diese Form der Hyperthyreose ist auf die 1. Schwangerschaftshälfte limitiert. Eine schwere Verlaufsform stellt die Hyperemesis gravidarum dar, welche in 0,5–10/1000 Schwangerschaften vorkommt und die in der Frühschwangerschaft mit starker Übelkeit, Erbrechen, Dehydratation, Gewichtsverlust > 5 % und Ketonurie einhergeht [18].

Bedeutung

Eine manifeste Hyperthyreose hat schwerwiegende Folgen für Mutter und Kind. Mütterlicherseits sind die Raten an Fehl- und Frühgeburten, Präeklampsie, Herzinsuffizienz und Plazentaablösung erhöht. Das Risiko einer intrauterinen Wachstumsretardierung des Feten war 0,74 für Frauen, deren Hyperthyreose bei Eintritt der Schwangerschaft therapiert war, 2,36 bei Frauen, die während der Schwangerschaft medikamentös kontrolliert wurden, und 9,24 bei hyperthyreoten Schwangeren ohne adäquate Kontrolle. Weiterhin zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko für neonatale Schilddrüsen-Funktionsstörungen [19].

Eine subklinische Hyperthyreose hingegen ist nicht mit einem erhöhten fetalen oder maternalen Risiko verbunden. Das Geburtsgewicht, der Apgar-Score sowie die Rate an Malformationen, fetalem und neonatalem Tod waren bei Neugeborenen von Müttern mit subklinischer Hyperthyreose nicht unterschiedlich von den Raten an frühgeburtlichen Komplikationen von Kindern euthyreoter Mütter. Das Gleiche gilt für das maternale Risiko für Präeklampsie, Diabetes oder Frühgeburt, welches vergleichbar mit den entsprechenden Risikoraten euthyreoter Frauen war [20]. Weiterhin gibt es keine Hinweise für einen verbesserten Verlauf der Schwangerschaft unter antithyreoidaler Medikation, jedoch ist diese mit einer erhöhten Rate an neonataler Hypothyreose verbunden und wird daher bei subklinischer Hyperthyreose nicht empfohlen.

Ein bedeutender Stellenwert kommt dem Vorhandensein von TRAK-Antikörpern zu. TRAK sind Plazenta-gängige Immunglobuline G. Hohe TRAK-Spiegel in der 22.–26. Woche sind Risikofaktoren für eine neonatale Hyperthyreose, mit einem Risiko von 40 % ab einem 5-fach erhöhten Wert [21]. Weiterhin sind eine Struma sowie Wachstums- und Entwicklungsstörungen in der neonatalen Phase möglich. Die TRAK-Antikörper persistieren ca. 6 Wochen postpartal. Daher ist eine TRAK-Bestimmung in der 20.–24. Woche in folgenden Situationen indiziert: floride Hyperthyreose in der Schwangerschaft, Z. n. Radiojodtherapie, Z. n. Schilddrüsenoperation bei M. Basedow in der Schwangerschaft und Kind mit neonataler Hyperthyreose in der Vorgeschichte [2].

Klinik

Typische Symptome und Zeichen einer Hyperthyreose sind: Tachykardie, innere Unruhe, Gewichtsabnahme, Schlaflosigkeit, Wärmeintoleranz, Hyperhidrose, Haarausfall, Zyklusstörungen und Diarrhö. Palpatorisch ist bei M. Basedow die Schilddrüse diffus vergrößert, möglicherweise fühlt man ein „Schwirren“, und typischerweise liegt eine bilaterale Exophthalmie vor. Meistens ist aufgrund der physiologischen Immuntoleranz mit einer Besserung im 2.–3. Trimester und mit einer Verschlechterung der Symptomatik nach Geburt zu rechnen [22].

Diagnostik

Anamnestisch ist zu klären, ob eine Schilddrüsendysfunktion vorbekannt ist oder ob bei einer früheren Schwangerschaft eine neonatale Hyperthyreose schon vorgekommen ist. TSH ist supprimiert, fT3 und fT4 sind erhöht. Die TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) sind in > 95 % der Patientinnen mit M. Basedow positiv. Das sonographische Muster zeigt eine vergrößerte, echoarme, inhomogene Schilddrüse mit stark vermehrter Vaskula-

Tabelle 1: Differenzierung zwischen M. Basedow und der Schwangerschafts-assoziierten Hyperthyreose

	Schwangerschafts-assoziierte Hyperthyreose	M. Basedow
Symptome vor der Schwangerschaft	keine	vorhanden
Symptome während der Schwangerschaft	vorhanden	ausgeprägt
Übelkeit/Erbrechen	stark	möglich/nicht
Endokrine Orbithopathie	nein	ja
TRAK	negativ	+++

risation und ohne abgrenzbare Knoten. Im Gegensatz dazu liegen bei einer fokalen Autonomie ein oder mehrere Schilddrüsenknoten vor, der TRAK-AK-Status ist negativ, tT3 kann erhöht sein (T3-Thyreotoxikosis). Abzugrenzen von dem M. Basedow ist auch die Schwangerschafts-assoziierte Hyperthyreose (Tab. 1).

Therapie

Eine subklinische Hyperthyreose bedarf keiner Therapie. Die Behandlung der manifesten Hyperthyreose ist abhängig von der klinischen Ausprägung und von der Ursache.

Bei M. Basedow gelten folgende Empfehlungen:

- Das Eintreten einer Schwangerschaft sollte vermieden werden, bis eine Euthyreose erreicht wird.
- Bei rezidivierendem Verlauf ist eine definitive Therapie vor der Schwangerschaft anzustreben. Hier ist eine operative Behandlung einer Radiojodtherapie vorzuziehen, da nach Radiojodtherapie mit einer mehrmonatigen Persistenz der TRAK zu rechnen ist [23]. Wenn sich die Patientin für eine Radiojodablation entscheidet, ist 48 h vor der Radionuklidgabe ein Schwangerschaftstest durchzuführen, der negativ sein muss. 6 Monate nach der Radiojodtherapie muss eine Konzeption vermieden werden, um die optimale L-Thyroxin-Dosis zu finden (Ziel-TSH 0,3–2,5 mU/l).
- Wenn ein vorher kontrollierter M. Basedow während der Schwangerschaft rezidiviert, oder im seltenen Fall einer Erstdiagnose, stehen Thyreostatika zur Verfügung. Zu den möglichen Nebenwirkungen zählen allergische Reaktionen, Leberwerterhöhung und Agranulozytose. Thiamazol oder Carbimazol sind mit dem Risiko von Malformationen verbunden, wie z. B. Aplasia cutis, Ösophagus- oder Rektusatresie [24]. Daher ist ihre Verwendung auf das 2. und 3. Trimenon limitiert. Der Einsatz von Propylthiouracil (PTU) soll aufgrund des Risikos einer fulminanten Hepatotoxizität auf das 1. Trimenon beschränkt werden [25].
- Ziel ist, die minimale Thyreostatika-Dosis zu finden, um das fT4 im oberen Normbereich zu halten; das TSH bleibt supprimiert. Dies ist meistens mit PTU-Dosen um 50–200 mg/Tag oder Thiamazol-Dosen um 2,5–20 mg/Tag möglich.
- Während der Schwangerschaft muss fT4 alle 2–4 Wochen kontrolliert werden, nach Erreichen der stabilen Phase alle 4–6 Wochen [26].
- Eine Kombination aus Thyreostatika mit L-Thyroxin ist in der Schwangerschaft nicht indiziert, weil es mit keinem prognostischen Verlaufsvorteil verbunden ist und das Risiko der fetalen Hypothyreose erhöht. Die einzige Indikation für diese Kombination ist die fetale Hyperthyreose [2].

- Zur symptomatischen Kontrolle werden vorübergehend β -Blocker hinzugenommen, z. B. Propranolol, in einer Dosierung von 20–40 mg alle 4–6 h. Eine Langzeitgabe von β -Blockern in der Schwangerschaft sollte nach Möglichkeit vermieden werden, weil diese in Zusammenhang mit intrauteriner Wachstumsretardierung, fetaler Bradykardie und neonataler Hypoglykämie gebracht wurde [27].
- Bei Therapieversagen oder schwerwiegenden medikamentösen Nebenwirkungen ist eine definitive Therapie durch Operation notwendig. Vorher sind eine effiziente β -Blockade und Kalium-Jodid (50–100 mg/Tag) notwendig [2]. Der optimale Zeitpunkt für eine Operation ist das 2. Trimenon.
- Eine TRAK-Kontrolle sollte monatlich durchgeführt werden, parallel zu regelmäßigen sonographischen Kontrollen des Feten im Hinblick auf Wachstumsverhalten, kardiale Funktion, Struma, akzelerierte Knochenreife und Hydrops [2].

Im Falle einer Schwangerschafts-assoziierten Hyperthyreose ist der Verlauf meistens selbstlimitierend bis zur 14.–18. Schwangerschaftswoche und bedarf keiner antithyreoidalen Therapie. Eventuell ist eine vorübergehende β -Blockade zur Frequenzkontrolle notwendig. Geht diese Form, aufgrund der stark erhöhten hCH-Spiegel, mit einer Hyperemesis gravidarum einher, sind Rehydratation und Elektrolytausgleich wichtige Ziele der Behandlung.

Bei stillenden Müttern hat sich die thyreostatische Therapie als sicher erwiesen [28]. Bei Kindern, deren Mütter im 1. Monat postpartal bis 30 mg/Tag, im 2. Monat bis 20 mg und danach max. 10 mg Thiamazol/Tag erhalten hatten, waren die Schilddrüsenwerte im 1. Lebensjahr durchgehend euthyreot [29].

■ Postpartum-Thyreoiditis

Die Postpartum-Thyreoiditis (PPT) wird als eine Schilddrüsen-Funktionsstörung im 1. Jahr nach Entbindung bei vorher euthyreoten Frauen definiert [30]. Der Verlauf ist oft biphasisch, mit einer selbstlimitierenden hyperthyreoten Phase in den ersten 6 Monaten, gefolgt von Hypothyreose und Euthyreose nach ca. 1 Jahr [31]. In 10–20 % der Fälle kommt es jedoch zu einer persistierenden Hypothyreose. Es handelt sich um eine autoimmune Erkrankung mit positiven antithyreoidalen Antikörpern (TPO und Tg). Die PPT kommt in 33–50 % der Frauen vor, welche im 1. Trimenon positive antithyreoidale Antikörper aufweisen [32]. Die Prävalenz der PPT ist ca. 8 % und steigt auf 25–44 % im Zusammenhang mit einem Diabetes mellitus Typ 1, einer chronischen viralen Hepatitis, einem systemischen Lupus erythematodes oder bei Zustand nach M. Basedow [2, 33]. Euthyreote Frauen mit Zustand nach PPT haben ein Risiko von 70 % für ein Rezidiv in einer 2. Schwangerschaft.

Die häufigste Ursache der postpartalen Hyperthyreose ist die Postpartum-Thyreoiditis (PPT) mit 4,1 % im Vergleich zu M. Basedow (0,2 %). Im Unterschied zu M. Basedow fehlen in der hyperthyreoten Phase die klinischen Elemente schwirrende Struma und Exophthalmie. Frauen mit PPT haben keine TRAKs, weisen oft einen erhöhten T4:T3-Quotienten auf und der TcTU ist niedrig.

Da der Verlauf der hyperthyreoten Phase selbstlimitierend ist, sind keine Thyreostatika notwendig, ggf. werden β -Blocker

vorübergehend zur Frequenzkontrolle eingesetzt. Nach Abklingen der hyperthyreoten Phase sind TSH-Bestimmungen alle 2 Monate bis 1 Jahr *post partum* indiziert, um frühzeitig die hypothyreote Phase zu erfassen. Bei symptomatischer Hypothyreose ist eine L-Thyroxin-Therapie indiziert, mit einem Auslassversuch nach 6–12 Monaten, es sei denn, die Frau plant eine Schwangerschaft, ist schwanger oder stillt. Nach Erreichen einer Euthyreose ist dann eine jährliche TSH-Bestimmung notwendig, um eine permanente Hypothyreose zu erfassen.

Die Verhinderung einer PPT durch die prophylaktische Gabe von Selen bei euthyreoten anti-TPO-positiven Schwangeren [34] ist bisher nicht ausreichend belegt.

■ Struma nodosa und Malignität

Die Prävalenz einer Struma nodosa in der Schwangerschaft variiert zwischen 3 und 21 % und steigt mit der Parität an (9,4 % bei der 1. Schwangerschaft, 20,7 % bei der 2. Schwangerschaft, 33,9 % bei ≥ 3 Schwangerschaften) [2]. In einer belgischen Studie zeigten 60 % der Schilddrüsenknoten ein Wachstum auf das Doppelte der Ausgangsgröße während der Schwangerschaft, mit einem Maximaldurchmesser von 5–12 mm [35].

Die Abklärung nodulärer Schilddrüsenveränderungen in der Schwangerschaft beruht auf Anamnese, klinischer Untersuchung, hormonellen Bestimmungen, Sonographie des Halses und ggf. Feinnadelpunktion. Eine sorgfältige Anamnese umfasst Fragen im Hinblick auf familiäre Häufung einer Struma nodosa, multiple endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN2), familiäres medulläres oder papilläres Schilddrüsenkarzinom, Halsbestrahlung in der Vorgeschichte und Wachstumsrate. TSH und fT4 sind meistens im Normbereich. Die Kalzitoninbestimmung als Screeningparameter bleibt umstritten. Sonographische Merkmale für Malignität sind ein hypoechogenes Binnenmuster, unregelmäßiger Rand, chaotische Binnenvaskularisation und Mikrokalk [36]. Die Schilddrüsenzintigraphie ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Benigne Schilddrüsenknoten sollten während der Schwangerschaft nicht operativ behandelt werden, es sei denn, es liegen ein schnelles Wachstum oder kompressive Symptome vor. Es gibt keine klare Evidenz, dass eine suppressive Therapie mit L-Thyroxin das Wachstum von benignen Schilddrüsenknoten in der Schwangerschaft verlangsamt oder verhindert [2].

Die Prävalenz einer malignen Läsion beträgt laut dem „California Cancer Registry“ 14,4/100.000 [37].

Die Prognose von Frauen, bei denen ein papilläres oder follikuläres Schilddrüsenkarzinom während der Schwangerschaft diagnostiziert wurde, war nicht unterschiedlich abhängig davon, ob die Operation während oder nach der Schwangerschaft durchgeführt worden ist, sodass meistens die chirurgische Therapie bis nach der Schwangerschaft verschoben werden kann. In diesem Fall sind indiziert: eine suppressive Therapie mit L-Thyroxin, um das TSH zwischen 0,1 und 1,5 mU/l zu halten, regelmäßige sonographische Untersuchungen und Thyreoglobulin-Bestimmungen mindestens $1 \times$ pro Trimenon. Eine Operation während der Schwangerschaft wird dann empfohlen,

wenn es zu einer signifikanten Größenzunahme bis zur 24. Schwangerschaftswoche kommt (50 % im Volumen und 20 % in 2 Durchmesser) und/oder wenn ein Lymphknotenbefall vorliegt. In diesem Fall wird die Operation im 2. Trimenon indiziert. Im Falle eines anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms muss die Operation sofort durchgeführt werden [2].

Bei Frauen mit Zustand nach Schilddrüsenkarzinom wird empfohlen, den Grad der TSH-Suppression vor der Schwangerschaft nach Risikoeinschätzung beizubehalten: < 0,1 mU/l bei Patientinnen mit residueller Erkrankung; 0,1–0,5 mU/l bei Frauen ohne Hinweis auf Rest- oder Rezidivkrankung jedoch mit hohem Risiko; 0,3–1,5 mU/l für klinisch und biochemisch unauffällige Patientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko [38, 39]. Hierzu ist eine Erhöhung der L-Thyroxin-Dosis um ca. 9 % im 1., 21 % im 2. und 26 % im 3. Trimenon notwendig, mit Anpassung der Dosis unter 4-wöchigen TSH-Kontrollen.

Die Schwangerschaft ist nicht mit einem erhöhten Rezidivrisiko bei Zustand nach differenziertem Schilddrüsenkarzinom ohne Hinweis auf strukturelle oder biochemische Resterkrankung assoziiert [40].

Jodmangel in der Schwangerschaft

Bedeutung

Ein schwerer Jodmangel stellt die häufigste verhinderbare Ursache eines intellektuellen Defizites dar und wird als eine Jodurie < 50 µg/l quantifiziert. Er hat erhöhte Risikofaktoren für Fehlgeburten, erhöhte peri- und neonatale Mortalität sowie kognitive Entwicklungsstörungen des Kindes zur Folge [41]. Ein milder Jodmangel, definiert als eine Jodurie von 50–150 µg/l, ist assoziiert mit dem Risiko der maternalen Struma-Entwicklung und mit Hyperaktivitätssymptomen bei Kindern [42].

Häufigkeit

Diese ist sehr regionenabhängig. Leider sind 2,2 Milliarden Menschen weltweit von einem Jodmangel betroffen, v. a. in Süd- und Ostasien, Süd- und Ostafrika.

Therapie

Besonders während der Schwangerschaft und Stillzeit ist auf eine ausreichende Jodversorgung zu achten, gemessen an einer adäquaten Jodurie von 149–249 µg/l [43]. Eine adäquate Jodsupplementierung reduziert die Rate an Fehlgeburten, senkt die peri- und neonatale Mortalität und verhindert spätere neurokognitive Defizite [41]. Laut der WHO liegt der Tagesbedarf bei Schwangeren und Stillenden bei 250 µg. Dies ist erreichbar durch den Verzehr jodreicher Lebensmittel wie Seefisch, Kartoffeln, Kuhmilch, Putenbrust und Eier [44] sowie durch die Supplementierung mit 150–200 µg Jodid/Tag. Eine Ausnahme stellt die Hyperthyreose dar; wenn nach einer autoimmunen Hyperthyreose erst vor kurzer Zeit die Euthyreose eingetreten ist und eine TRAK-Persistenz vorliegt, sollte die Indikation zur Jodisupplementierung zurückhaltend gestellt werden.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Relevanz für die Praxis

- Eine Hypothyreose während der Schwangerschaft liegt bei TSH-Werten > 2,5 mU/l vor. Eine L-Thyroxin-Substitution ist bei manifester Hypothyreose sowie bei latenter Hypothyreose und positivem Anti-TPO-Titer obligat. Bei latenter Hypothyreose ohne Anti-TPO-Positivität ist aufgrund der potenziellen Vorteile und geringen Nachteile eine Substitution zu erwägen.
- Eine subklinische Hyperthyreose bedarf keiner Therapie. Für die Therapie eines floriden M. Basedow kommen Thyreostatika zum Einsatz, wobei Propylthiouracil aufgrund seiner möglichen Hepatotoxizität auf das 1. Trimenon beschränkt werden muss, während Carbimazol/Thiamazol aufgrund des malformativen Potenzials erst nach dem 1. Trimenon gegeben werden darf.
- Die häufigste Ursache der postpartalen Hyperthyreose ist die Postpartum-Thyreoiditis.
- Bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen kann meistens die chirurgische Therapie bis nach der Schwangerschaft verschoben werden. Liegt eine signifikante Größenzunahme bis zur 24. SSW oder ein Lymphknotenbefall vor, wird die Operation im 2. Trimenon empfohlen.
- Ein schwerer Jodmangel stellt die häufigste verhinderbare Ursache eines intellektuellen Defizites dar. Eine adäquate Jodversorgung während der Schwangerschaft und Stillzeit ist notwendig.

Literatur:

1. Glinoe D. Increased TBG during pregnancy and increased hormonal requirements. *Thyroid* 2004; 14: 479–80.
2. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21: 1081–125.
3. Panesar NS, Li CY, Rogers MS. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 329–32.
4. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 239–45.
5. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, et al. Maternal thyroid deficiency in pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 2000; 7: 127–30.
6. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, et al. Maternal thyroid deficiency in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol* 1977; 7: 481–93.
7. Smit BJ, Kok JH, Vulsma T, et al. Neurologic development of the newborn and young child in relation to maternal thyroid function. *Acta Paediatr* 2000; 89: 291–5.
8. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549–55.
9. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, et al. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1699–707.
10. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, et al. 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: E44–8.
11. Stagnaro-Green A, Schwartz A, Gismondi R, et al. Thyroid antibody positivity in the first trimester of pregnancy is associated with negative pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 652–7.
12. Negro R, Formoso G, Mangieri T, et al. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2587–91.
13. Poppe K, Velkeniers B. Thyroid disorders in infertile women. *Ann Endocrinol (Paris)* 2003; 64: 45–50.
14. Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1084–94.
15. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, et al. Maternal hypothyroxinemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 282–8.
16. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, et al. Maternal thyroid func-

- tion during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the Generation R Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4227–34.
17. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010; 31: 702–55.
18. Niebyl JR. Clinical practice. Nausea and vomiting in pregnancy. *N Engl J Med* 2010; 363: 1544–50.
19. Millar LK, Wing DA, Leung AS, et al. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 946–9.
20. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hyperthyroidism and clinical outcomes. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 337–41.
21. Peleg D, Cada S, Peleg A, et al. The relationship between maternal serum thyroid-stimulating immunoglobulin and fetal and neonatal thyrotoxicosis. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 1040–3.
22. Hamburger JI. Diagnosis and management of Graves' disease in pregnancy. *Thyroid* 1992; 2: 219–24.
23. Laurberg P, Bornaud C, Karmisholt J, et al. 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.
24. Azizi F. The safety and efficacy of anti-thyroid drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5: 107–16.
25. Rivkees SA, Mattison DR. Propylthiouracil (PTU) hepatotoxicity in children and recommendations for discontinuation of use. *Int J Pediatr Endocrinol* 2009; 132041.
26. Glinoe D. Thyroid hyperfunction during pregnancy. *Thyroid* 1998; 8: 859–64.
27. Rubin PC. Current concepts: beta-blockers in pregnancy. *N Engl J Med* 1981; 305: 1323–6.
28. Azizi F, Amouzegar A. Management of hyperthyroidism during pregnancy and lactation. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 871–6.
29. Azizi F, Hedayati M. Thyroid function in breast-fed infants whose mothers take high doses of methimazole. *J Clin Endocrinol Invest* 2002; 25: 493–6.
30. Amino N, Mori H, Iwatani Y, et al. High prevalence of transient post-partum thyrotoxicosis and hypothyroidism. *N Engl J Med* 1982; 306: 849–52.
31. Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18: 303–16.
32. Smallridge RC. Postpartum thyroid disease: a model of immunologic dysfunction. *Clin Appl Immunol Rev* 2000; 1: 89–103.
33. Nicholson WK, Robinson KA, Smallridge RC, et al. Prevalence of postpartum thyroid dysfunction: a quantitative review. *Thyroid* 2006; 16: 573–82.
34. Negro R, Greco G, Mangieri T, et al. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1263–8.
35. Glinoe D, Soto MF, Bourdoux P, et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 421–7.
36. Brander A, Viikinkoski P, Tuuhea J, et al. Clinical versus ultrasound examination of the thyroid gland in common clinical practice. *J Clin Ultrasound* 1992; 20: 37–42.
37. Smith LH, Danielsen B, Allen ME, et al. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1128–35.
38. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167–214.
39. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al.; European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 787–803.
40. Rosário PW, Barroso AL, Purisch S. The effect of subsequent pregnancy on patients with thyroid carcinoma apparently free of the disease. *Thyroid* 2007; 17: 1175–6.
41. World Health Organization/International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders/United Nations Children's Fund (WHO/ICCIDD/UNICEF). Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. World Health Organization, Geneva, 2007.
42. Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M, et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6054–60.
43. DeLong GR, Leslie PW, Wang SH, et al. Effect on infant mortality of iodination of irrigation water in a severely iodine-deficient area of China. *Lancet* 1997; 350: 771–3.
44. Pennington JAT, Schoen SA, Salmon GD, et al. Composition of core foods of the US food supply, 1982–1991. III. Copper, manganese, selenium and iodine. *J Food Compos Anal* 1995; 8: 171–217.

Dr. med. Anca Zimmermann

Jahrgang 1974. Studium der Humanmedizin an der Iuliu-Hatieganu-Universität für Medizin und Pharmazie Cluj, Rumänien. Promotion (Dr. med.) an der Universitätskinderklinik Heidelberg (2002). Postdoc am Institut für Klinische Neurobiologie der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg (2002–2004). Facharztausbildung an der Iuliu-Hatieganu-Universität Cluj und an der Johannes-Gutenberg-Universitätsklinik Mainz. Fachärztin für Innere Medizin (2008), Endokrinologin, Diabetologin (2010). Weitere Qualifikationen: Ernährungsmedizin (07/2009); Diabetologin DDG (09/2009). Preise und Auszeichnungen: DAAD-Stipendium (10/00–09/01); Nationaler Preis des Jahres „In hoc signo vincas“ als junge Wissenschaftlerin mit besonderen Beiträgen zur medizinischen Forschung in Rumänien (05/05); DFG-Stipendiatin des Edith-Heischkel-Programms für Frauenförderung (04/11).



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

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](#)