

Aktuelle Schilddrüsendiagnostik und -therapie bei Fertilitätsstörungen und Schwangerschaft

Von Gerhard Hintze und Heike Fink

Schilddrüsenerkrankungen, ja bereits das Vorliegen erhöhter Schilddrüsenantikörper, haben Auswirkungen auf die Fertilität und den Verlauf einer Schwangerschaft. Diese Übersicht fasst die physiologischen Veränderungen während der Schwangerschaft zusammen und berücksichtigt insbesondere die Auswirkung von Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse und anderen Schilddrüsenfunktionsstörungen im Verlauf einer Schwangerschaft.

Veränderungen bei normaler Schwangerschaft

Physiologischerweise kommt es während einer Schwangerschaft zu einer Zunahme des alimentären Jodmangels infolge einer physiologisch erhöhten Jodclearance. Darüber hinaus hat Choriongonadotropin (hCG) einen stimulatorischen Einfluss auf die Schilddrüsenfunktion. Das hCG-Molekül ist dem TSH strukturverwandt mit identischer alpha-Untereinheit, wodurch sich die TSH-Rezeptor-stimulierende Wirkung erklärt. Insbesondere während des ersten Trimenons mit der höchsten hCG-Konzentration lässt sich laborchemisch eine Stimulation der Schilddrüse nachweisen.

Von besonderer Bedeutung ist der Anstieg des Thyroxin-bindenden Globulins (TBG) während der Schwangerschaft. Dieser Anstieg hat seine Ursache in der durch die Östrogenwirkung vermittelten Zunahme der hepatischen Synthese von TBG. So kommt es zu einer Zunahme der Konzentration der Gesamt-Hormone, während die freien Hormonkonzentrationen, das freie Thyroxin (fT4) und das freie Trijodthyronin (fT3), unbeeinflusst bleiben. Heutzutage erfolgt die Messung der freien Schilddrüsenhormone mit so genannten direkten Verfahren, da die früheren Analogassays zu falsch verminderten fT4-Werten führten. Physiologischer-

Die Autoren arbeiten in der Abteilung für Innere Medizin (Chefarzt: Prof. Dr. med. G. Hintze) der Asklepios Klinik Bad Oldesloe, Akademisches Lehrkrankenhaus des Universitätsklinikums Lübeck

weise sind fT3 und fT4 im dritten Trimenon relativ niedrig, zum Teil sogar im unteren Referenzbereich. TSH steigt normalerweise innerhalb des Referenzbereiches während einer Schwangerschaft an.

Antikörpernachweis, Zyklusstörungen und Fertilität

Ein Reihe von Untersuchungen der letzten Jahre beschäftigte sich mit der Frage, ob der alleinige Nachweis von Schilddrüsenantikörpern Einfluss auf die weibliche Fertilität besitzt. Dabei zeigten mehrere Literaturstellen, dass positive TPO-Antikörper für rund 20 Prozent der Zyklusstörungen junger Frauen verantwortlich gemacht werden können. Die Abortrate ist bei Patientinnen mit positivem Antikörpernachweis (TPO-Antikörper) deutlich höher als bei Patientinnen ohne Schilddrüsenantikörper (Tab. 1).

Hinzuweisen ist ferner auf die gehäufte Assoziation mit weiteren Autoimmunerkrankungen. So finden sich erhöhte Schilddrüsen-

antikörper bei 20 bis 25 Prozent der Patientinnen mit einem Diabetes mellitus Typ 1.

Untersucht wurde zudem, ob der Nachweis positiver Schilddrüsenantikörper Einfluss auf den Erfolg einer In-vitro-Fertilisation ausübt. Hierzu gibt es allerdings nur wenige Daten. Gleichwohl zeigte sich, dass bei Nachweis positiver TPO-Antikörper die Schwangerschaftsrate pro Zyklus vermindert und die Abortrate signifikant erhöht ist. Kein Einfluss fand sich bezüglich des Alters der Eltern sowie der Höhe anderer Laborparameter (Prolaktin, LH, FSH, Testosteron, Estradiol).

Somit lässt sich zusammenfassen, dass für Frauen mit euthyreoter Stoffwechsellage und positiven Schilddrüsenantikörpern (TPO-Antikörper) eine verminderte Konzeptionsrate und erhöhte Frühabortrate belegt ist. Die Spätabortrate ist nicht beeinflusst.

Autoimmunhyperthyreose (Morbus Basedow) und Schwangerschaft

Eine Hyperthyreose führt infolge erhöhter Spiegel für das Sexualhormon bindende Globulin (SHBG) mit gesteigerter Konversion von Androgenen zu Östrogenen und einer verminderten Abbaurate von Östrogenen zu Zyklusstörungen. Die resultierenden relativ hohen Östrogenspiegel sind Ursache von Menstruationsstörungen und anovulatorischen Zyklen.

Die Hyperthyreose als Komplikation einer Schwangerschaft ist relativ selten. Nach Literaturangaben (retrospektive Untersuchungen) wird sie in rund zwei von 1000 Schwangerschaften (0,2 Prozent) beobachtet. Als Ursache der relativ niedrigen Inzi-

Tab. 1: Einfluss positiver Schilddrüsenantikörper auf die Rate an Fehlgeburten

Positive AK	Kontrollpers.	Signifikanzniveau	Literatur
17 %	8 %	p = 0.01	Stagnaro-Green 1990
13.3 %	3.3 %	p = 0.005	Glinoer et al. 1991
22 %	5 %	p = 0.05	Lejeune et al. 1993
7 %	3.3 %	0.05 < p < 0.10	Glinoer et al. 1994
62 %	14 %	p = 0.003	Pratt et al. 1993
36 %	9 %	p = 0.03	Bussen, Steck 1995
50 %	14.1 %	p < 0.001	Bagis et al. 2001

denz wird eine reduzierte Konzeptionsrate bei präexistenter Hyperthyreose und eine Besserung der Immunhyperthyreose während der Schwangerschaft angenommen. Kommt es jedoch zur Manifestation einer Hyperthyreose, handelt es sich zumeist um eine Autoimmunhyperthyreose (M. Basedow). Klinisch können die Symptome der Hyperthyreose blande sei und durch die natürlichen Veränderungen während einer Gravidität überdeckt werden. Wichtig ist der anamnestische Hinweis auf das Vorliegen einer Autoimmunerkrankung bei nahen Verwandten, der Nachweis einer Struma mit oder ohne Zeichen einer endokrinen Orbitopathie. Die von den Patientinnen geklagten Symptome sind zumeist Hitzeintoleranz, Gewichtsabnahme trotz vorliegender Schwangerschaft, Tachykardie sowie insbesondere in der Frühschwangerschaft ein verstärktes Erbrechen. Es sollte daher bei jeder Frau mit Hyperemesis gravidarum eine Bestimmung der Schilddrüsenhormone vorgenommen werden.

In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass Schilddrüsenantikörper, Thyreostatika, Beta-Blocker und auch Jodid diaplazentar übertragen werden. Die Passage von Schilddrüsenhormonen (T₃, T₄) ist gering.

Die TSH-Rezeptor-Antikörper (TSH-RAK), die eine zentrale Position in der Pathogenese der Basedow-Hyperthyreose einnehmen, können auch nach einer früher durchgeführten Radiojodtherapie oder Thyreoidektomie erhöht bleiben. Dadurch ist eine Stimulation der fetalen Schilddrüse möglich, auch wenn bei der Mutter eine normale Schilddrüsenfunktion vorliegt. Hieraus resultiert die Empfehlung der Europäischen Schilddrüsengesellschaft (ETA 1997), bei Patientinnen mit einer früher erfolgten Radiojodtherapie oder nach Thyreoidektomie in der 10. bis 12. SSW eine Kontrolle der TSH-Rezeptor-Antikörper vorzunehmen. Bei Nachweis erhöhter Werte sind im weiteren Verlauf Kontrollen unabdingbar. Nimmt der Antikörper-Titer nicht wie zu erwarten während des zweiten Trimenons ab, liegt eventuell eine fetale Hyperthyreose vor. Die pädiatrische Überwachung umfasst ein Herzfrequenzmonitoring und die sonographische Untersuchung bezüglich einer Strumaentwicklung.

Das Screening auf Vorliegen erhöhter TSH-Rezeptor-Antikörper ist auch sinnvoll bei gehäuften Vorkommen von Autoimmunerkrankungen in der Familie, bei weiteren Autoimmunerkrankungen der Patientin, z. B. Diabetes mellitus Typ 1, bei anamnestischem Abort oder früheren Schwangerschaftsproblemen.

Der Verlauf der Basedow-Hyperthyreose während einer Gravidität ist im 2. und 3. Trimenon mit einer Besserung der Hyperthyreose assoziiert. Die Gravidität führt zu einer gewissen Immunsuppression, was auch den Rückgang der TSH-Rezeptor-Antikörper während des Schwangerschaftsverlaufes erklärt. Eine hohe Krankheitsaktivität besteht im 1. Trimenon und in der Postpartalzeit.

Die TSH-Rezeptor-Antikörper stellen eine heterogene Gruppe von Antikörpern dar. Unterschieden werden TSH-Bindung inhibierende Antikörper, die Schilddrüse stimulierende Antikörper oder auch blockierende Antikörper. Eine erst kürzlich publizierte Arbeit beschreibt einen Rückgang der die Schilddrüse stimulierenden Antikörper während der Schwangerschaft, eine relative Zunahme der die Schilddrüse blockierenden Antikörper und keine Änderung der die TSH-Bindung inhibierenden Untergruppe der TSH-Rezeptor-Antikörper während einer Gravidität. Auch dies kann als zusätzliche Erklärung für den relativ günstigen Verlauf während einer Gravidität gelten.

Die Therapie der Autoimmunhyperthyreose in der Schwangerschaft besteht in der Monotherapie mit Thyreostatika in möglichst niedriger Dosierung. FT₃ und fT₄ sollten darunter im obersten Referenzbereich bzw. gering oberhalb des Referenzbereichs liegen bei weiterhin supprimiertem TSH. Erfolgt keine adäquate thyreostatische Therapie, ist das fetale Risiko bezüglich Missbildungen deutlich erhöht. Bei florider Hyperthyreose wird das Missbildungsrisiko mit rund sechs Prozent angegeben. Weitere Risiken der inadäquaten Therapie einer Hyperthyreose in der Schwangerschaft bestehen in der Entwicklung einer fetalen Struma und/oder dem Vorliegen einer Hypothyreose, bedingt durch die diaplazentare Passage der Thyreostatika. Andererseits kann sich eine fetale Hyperthyreose auch durch die Passage der Antikörper entwickeln. Selten, wenn durch Thyreostatika keine Normalisierung erzielbar ist, ist eine operative Therapie im Sinne einer Strumaresektion erforderlich. Wenn möglich, sollte die Operation im 2. Trimenon durchgeführt werden. Das Therapieziel besteht in freien Hormonkonzentrationen bei der Mutter im oberen Normbereich, da dann die Hormonwerte beim Feten im mittleren Normbereich liegen. Aufgrund der unterschiedlichen Krankheitsaktivität des M. Basedow in der Schwangerschaft sind engmaschige Laborkontrollen (zwei- bis vierwöchentlich) notwendig. Nach der Entbindung können auch bei stillenden Frauen Thyreostatika gegeben werden, erneut in niedriger Dosierung (z. B. 15 mg Thiamazol pro Tag oder

150 mg Propylthiouracil pro Tag). Da nur 0,3 bis 0,8 Prozent der Thyreostatikadosis in die Muttermilch übergehen, bleiben sie ohne Einfluss auf die kindliche Schilddrüsenfunktion.

Kontraindiziert sind in der Gravidität und Stillzeit selbstverständlich die Durchführung einer Radiojodtherapie und die Schilddrüsenszintigraphie. Ebenso verbietet sich die Kombinationstherapie aus Levothyroxin und Thyreostatika.

Es kann somit zusammengefasst werden, dass eine Hyperthyreose in der Schwangerschaft (M. Basedow) zu therapieren ist und nicht über längere Zeit toleriert werden darf. Nach der Schwangerschaft kann eine Verschlechterung der Hyperthyreose eintreten. Auch post partum kann beim Kind aufgrund der diaplazentaren Antikörperpassage reversibel eine neonatale Hyperthyreose möglich sein. Eine teratogene Wirkung der Thyreostatika ist nicht belegt. Ganz im Gegenteil, die rechtzeitige Therapie senkt die Missbildungsrate.

Transiente Schwangerschaftshyperthyreose

Mit diesem Terminus ist das Auftreten einer Hyperthyreose bei Frauen ohne Anamnese einer Autoimmunerkrankung und ohne Nachweis von Schilddrüsenantikörpern, insbesondere Fehlen von TSH-Rezeptor-Antikörpern, definiert. Ätiologisch wird die thyreotrope Wirkung von hCG angenommen. Die Prävalenz des Krankheitsbildes wird mit rund zwei bis drei Prozent aller Schwangerschaften im ersten Trimenon (Zahlen aus Nicht-Jodmangelgebieten) zum Zeitpunkt höchster hCG-Konzentrationen angegeben.

Klinisch bestehen bei rund 50 Prozent der Frauen Symptome der Hyperthyreose. Die Hyperemesis gravidarum trifft besonders bei Frauen mit deutlich pathologischen Laborveränderungen zu. Zwillingsschwangerschaften sind gehäuft betroffen. Der Verlauf ist stets transient. Die Normalisierung von fT₄ geht parallel mit dem Rückgang von hCG einher. Das Krankheitsbild hat keinen Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf. Eine thyreostatische Therapie ist nicht erforderlich, eventuell kann eine passagere, niedrig dosierte Beta-Blocker-Medikation notwendig sein.

Zusammenfassend handelt es sich um eine Form der Hyperthyreose, die auf erhöhte hCG-Werte zurückzuführen ist. Laborchemisch besteht eine Suppression von TSH bei erhöhtem fT₄. Erhöhte spezifische Antikör-

per sind in der Regel nicht nachweisbar. Eine thyreostatische Therapie erfolgt nicht.

Hypothyreose und Schwangerschaft

Zumeist liegt eine primäre Hypothyreose vor. Dies bedeutet, dass TSH und TRH angestiegen sind. Hieraus resultiert eine Stimulation der Prolaktinsekretion, die zu einer Beeinflussung der episodischen Gonadotropinfreisetzung führt. Folge ist eine Lutealin-suffizienz mit Anovulation, Oligomenorrhoe bis zur Amenorrhoe. Darüber hinaus ist das Sexualhormon bindende Globulin (SHBG) vermindert. Es kommt zu einer Reduktion der Konversion von Androgen zu Oestrogenen. Sämtliche Mechanismen, die zu einer Störung des Zyklus führen, sind nach Einleitung einer suffizienten Levothyroxintherapie normalisierbar.

Strittig ist bislang immer noch die Frage, ob auch bei einer latenten Hypothyreose, d. h. erhöhten TSH-Werten und normalen peripheren Hormonwerten, Fertilitätsstörungen vorliegen. Hierzu gibt es nur wenige, retrospektive Arbeiten. In einer dieser Untersuchungen bei Frauen mit latenter Hypothyreose zeigte sich in Abhängigkeit von der Höhe der TPO-Antikörper, dass die Frequenz erfolgreicher Schwangerschaften invers mit der Höhe der TPO-Antikörper korreliert. Gleichzeitig kommt es zu einer Zunahme der Abortrate bei Patientinnen mit hohen TPO-Antikörpern und latenter Hypothyreose.

Die häufigste Ursache der manifesten Hypothyreose beim Erwachsenen ist die Autoimmunthyreoiditis mit erhöhten TPO-Antikörpern. Eine unbehandelte Hypothyreose führt zu einer Zunahme der Abortrate und der Frühgeborenenrate. Kinder unbehandelter hypothyreoter Mütter weisen ein vermindertes Geburtsgewicht und eine erhöhte Missbildungsrate auf; eine eingeschränkte intellektuelle Entwicklung ist zu befürchten. Liegt eine adäquate Substitution mit Schilddrüsenhormonen zum Zeitpunkt der Konzeption vor, ist die Abortrate nicht erhöht. Sie steigt jedoch, wie eine kürzlich publizierte Untersuchung zeigt, bei fehlender adäquater Substitution zum Zeitpunkt der Konzeption auf 31 Prozent an. Die Autoren empfehlen daher auch bei latenter Hypothyreose, mit Sicherheit jedoch bei manifester Hypothyreose, eine adäquate Substitution als unabdingbare Maßnahme.

Die Substitution erfolgt mit Levothyroxin. Therapieziel ist, den TSH-Wert in den unteren Normbereich zu senken (0,4 – 1,0 mU/l).

Die Therapie ist auch während der Schwangerschaft unproblematisch. Hinzuweisen ist jedoch darauf, dass während der Schwangerschaft der Levothyroxinbedarf steigt (im Durchschnitt um 50 µg/die). Regelmäßige Überprüfungen der Stoffwechselsituation mit Bestimmung des TSH-Wertes sind erforderlich. Der Mehrbedarf ist auch ein Grund, warum bei latenter Hypothyreose die Indikation zur Substitution mit Schilddrüsenhormonen eher großzügig gesehen wird.

Zusammenfassend kann somit festgehalten werden, dass sicher bei der manifesten Hypothyreose, wahrscheinlich auch bei der subklinischen Hypothyreose die Konzeptionsrate reduziert ist. Eine Substitutionstherapie auch bei einer latenten Hypothyreose steigert die Schwangerschaftsrate und vermindert die Abortrate. Bei unerfülltem Kinderwunsch ist daher eine entsprechende Diagnostik (TSH, TPO-Antikörper) und ggf. eine Therapieeinleitung indiziert.

Post-partum Thyreoiditis

Die postpartale Thyreoiditis wird mit unterschiedlicher Prävalenz angegeben. In verschiedenen Studien wird sie bei bis zu zehn Prozent der Schwangeren gefunden. Eine höhere Inzidenz findet man bei Frauen mit anderen Autoimmunerkrankungen, z. B. mit Diabetes mellitus Typ 1. Auch bei diesem Krankheitsbild sind die TPO-Antikörper erhöht, wobei zytologisch eine lymphozytäre Infiltration nachweisbar ist. Der Verlauf ist oft durch eine initiale hyperthyreote Phase infolge vermehrter Schilddrüsenhormonsekretion aus destruierten Schilddrüsenfollikel gekennzeichnet. Nach rund zwei bis drei Monaten kann eine passagere, hypothyreote Phase beobachtet werden. In aller Regel ist keine Levothyroxin- oder Thyrostatikatherapie erforderlich.

Die Post-partum Thyreoiditis lässt sich von der Basedow-Hyperthyreose wie folgt differenzieren: fehlender TSH-Rezeptor-Antikörper, aber Nachweis erhöhter TPO-Antikörper. Bei der Schilddrüsenszintigraphie ist der thyreoidale Uptake vermindert, bei der Basedow-Hyperthyreose jedoch erhöht. Gleichwohl wird man eine Szintigraphie nur in Zweifelsfällen für indiziert erachten. Bei beiden Krankheitsbildern sind erhöhte TPO-Antikörper nachweisbar. Sonographisch besteht bei beiden Krankheitsbildern eine Echoarmut der Schilddrüse.

Auch im weiteren Verlauf ist bei Patienten mit einer Post-partum-Thyreoiditis auf die Entwicklung einer Hypothyreose zu achten. Nach Literaturangaben muss mit einer per-

manenten Hypothyreoserate von rund fünf Prozent bei Frauen gerechnet werden. Eine Jodsupplementierung während der Schwangerschaft führt nicht zu einer Post-partum-Thyreoiditis, auch nicht bei TPO-Antikörper-positiven Frauen. Eine Jodsupplementierung führt auch nicht zu einer Verschlechterung des klinischen Verlaufes dieses Krankheitsbildes.

Somit lässt sich zusammenfassen, dass es sich bei der Post-partum-Thyreoiditis um eine Autoimmunerkrankung mit erhöhten TPO-Antikörpern handelt. Klinisch besteht eine passagere hyperthyreote Stoffwechsellaage, die ohne thyreostatische Therapie in aller Regel spontan sistiert. Zu achten ist auf eine sich möglicherweise entwickelnde permanente Hypothyreose im weiteren Verlauf.

Euthyreote Jodmangelstruma

Während der Schwangerschaft kommt es zu einem verstärkten Wachstum einer Jodmangelstruma infolge Zunahme des alimentären Jodmangels. Dies ist einerseits begründet durch den vergrößerten Verteilungsraum und den gesteigerten Jodbedarf der fetalen und maternalen Schilddrüse. Physiologischerseits ist die Jodclearance erhöht, wobei die erhöhten Jodverluste nicht durch eine vermehrte Aufnahme in der Schilddrüse kompensierbar sind. Da der fetale Jodbedarf über die Mutter gedeckt wird, besteht während der Schwangerschaft zusätzlich ein erhöhter Bedarf.

Zur Therapie der Jodmangelstruma in der Schwangerschaft gibt es Empfehlungen der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie. Vorgeschlagen wird eine Jodgabe von rund 200 µg/Tag. Alternativ kann auch eine Kombinationstherapie aus Levothyroxin und Jod verabreicht werden in einer nicht TSH-suppressiven Dosis. Eine Monotherapie mit Levothyroxin sollte unterbleiben. Generell wird empfohlen, dass zur Prophylaxe einer schwangerschaftsassozierten Struma jeder Schwangeren Jodid verabreicht werden sollte (200 µg/die).

Es ist vielfach belegt, dass durch eine Jodsupplementierung die neonatale Schilddrüsenvolumina deutlich gesenkt werden können und eine Struma neonatorum verhindert werden kann. Hierzu gibt es umfangreiche Daten aus vielen Ländern der Erde. Es bleibt zu hoffen, dass die in der Zwischenzeit doch eindeutig verbesserte Jodversorgung in Deutschland sich auch günstig auf die Prävalenz der Struma conata auswirkt.

Literatur bei den Verfassern.