



Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen – Ätiologie, Epidemiologie und klinische Relevanz in der Frauenheilkunde

Prof. Dr. Roland Gärtner

Die autoimmun-bedingten Schilddrüsenerkrankungen gehören neben den Jodmangelerkrankungen zu den häufigsten Schilddrüsenerkrankungen. Etwa 16 % aller Frauen aber 2 % aller Männer entwickeln im Laufe ihres Lebens eine Autoimmunthyreoiditis. Die Ursache dieser Erkrankungen ist eine genetische Disposition, Auslöser der Erkrankungen endogene Faktoren und Umwelteinflüsse. Diese genetische Disposition betrifft nicht spezifisch die Schilddrüse, sondern nahezu alle bekannten Autoimmunerkrankungen, wobei aber die Schilddrüse am häufigsten betroffen ist. Eine Autoimmunthyreoiditis kann entweder eine Hypo- oder Hyperthyreose verursachen oder aber es werden nur Antikörper nachgewiesen und die Schilddrüsenfunktion kann noch normal sein. Allerdings ist das Risiko erhöht, im langjährigen Verlauf eine Funktionsstörung zu entwickeln, wenn im Serum Schilddrüsen-spezifischen Antikörper nachweisbar sind und allein dies kann sowohl die Fertilität als auch den Schwangerschafts- und postpartalen Verlauf beeinflussen.

Einleitung

Schilddrüsenerkrankungen werden prinzipiell eingeteilt in Jodmangelerkrankungen (diffuse und noduläre Struma), autoimmune Schilddrüsenerkrankungen mit oder ohne Funktionsstörung, sowie Neoplasien. Die autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen unterteilt man in solche mit normaler Funktion, also Euthyreose (AIT=autoimmune thyroiditis), diese ist bei Frauen etwa acht bis neunmal häufiger als bei Männern. Etwa 16 % aller Frauen (ca. 4,5 % der postpubertären Mädchen bis zu über 20 % bei postmenopausalen Frauen) haben eine AIT. Eine autoimmun-bedingte Funktionsstörung (AITD=autoimmune thyroid disease) ist dagegen seltener. Die AITD mit Hypothyreose betrifft weltweit jährlich etwa 0,3–1,5 pro 1000 Menschen, die AITD mit Hyperthyreose etwa nur ca. 5 von 10 000 Menschen [1].

Eine Vergrößerung der Schilddrüse, bedingt durch eine lymphozytäre Infiltration (Struma lymphomatosa) mit damals nur klinisch diagnostizierter Hypothyreose wurde erstmals 1912 von dem Pathologen H. Hashimoto beschrieben [2], dies initiierte in den folgenden Jahrzehnten die Aufklärung der Pathogenese dieser Erkrankung. Bereits 1888 wurde bei Patienten

mit Myxoedem von WM Ord [3] eine atrophische Schilddrüse, bedingt durch eine Entzündungsreaktion beschrieben. In der älteren Literatur wurde zwischen Ord's Thyreoiditis (atrophische Verlaufsform der AIT) und Hashimoto's Thyreoiditis (Struma bei AIT) unterschieden (► Abb. 1 und 2). Beiden Erkrankungen liegt aber derselbe Pathomechanismus zugrunde, und daher wird heute generell der Begriff Hashimoto-Thyreoiditis verwendet. In den letzten Jahren wurde die Bestimmung der Schilddrüsen-spezifischen Autoantikörper (Thyreoglobulin-Antikörper = TgAk und Thyreoperoxidase-spezifische-Antikörper = TPOAK) immer sensibler und es hat sich gezeigt, dass bei Nachweis der Autoantikörper die Schilddrüse zwar sonographisch verändert ist, wegen der lymphozytären Infiltration echoärmer imponiert als normale Schilddrüsen, die Funktion aber über Jahrzehnte noch normal sein kann [4] (► Abb.2).

Die Nomenklatur „Hashimoto-Thyreoiditis“ wird in der Literatur unterschiedlich verwendet, oft nur bei positiven Autoantikörpern und noch normaler Funktion, manchmal mit subklinischer oder manifester Hypothyreose. Nachdem zwar der Antikörpernachweis ein erhöhtes Risiko darstellt, eine manifeste

Funktionsstörung zu entwickeln, aber noch keine Erkrankung ist, sollte diese Entität als Autoimmunthyreoiditis (AIT) bezeichnet werden und nur wenn eine subklinische oder manifeste Hypothyreose vorliegt, diese dann als Hashimoto-Thyreoiditis (HT der AITD) bezeichnet werden. Eine IgG4 assoziierte AITD ist eine Sonderform, die zu einer Fibrosierung hervorruft und meist relativ rasch eine manifeste Hypothyreose. Sie ist mit anderen IgG4 Erkrankungen assoziiert [6].

Die deutlich seltenere autoimmune Hyperthyreose kann sich ebenfalls auf dem Boden einer AIT entwickeln und wird im deutschen Sprachraum nach dem Erstbeschreiber Carl Adolph von Basedow als M. Basedow bezeichnet, international als Graves' disease (GT) [5], streng genommen aber nur, wenn sie mit einer endokrinen Orbitopathie einhergeht, und ohne diese als immunogene Hyperthyreose (► Tab. 1).

Die AIT ist die häufigste organspezifische Autoimmunerkrankung. Voraussetzung für die Entwicklung dieser Erkrankung ist eine genetische Prädisposition, Auslöser sind sowohl endogene als auch Umweltfaktoren [6].

Klinisch bedeutsam ist, dass das Vorliegen einer AIT immer ein Hinweis darauf ist, dass auch andere Organsysteme von der Autoimmunerkrankung

kung mit betroffen sein können. Die häufigsten sind: Autoimmungastritis, Vitiligo, Alopecia areata oder totalis, Typ I Diabetes, M. Addison, M. Crohn, Colitis ulcerosa, Autoimmunhepatitis, primär biliäre Zirrhose, sklerosierende Cholangitis, M. Sjögren, Dermatomyositis, Myasthenie, systemischer Lupus erythematosus, M. Werlhoff, Autoimmun- Hypoparathyreoiditis, premature Ovarialinsuffizienz, Hypophysitis und Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises. Bei Vorliegen einer AIT muss daher immer auch an diese anderen Autoimmunerkrankungen differentialdiagnostisch mit gedacht werden und umgekehrt.

Ätiologie und Pathogenese der AIT

Genetische Faktoren

Zwei sehr seltene monogenetische Erkrankungen sind beschrieben, die die Bedeutung des Thymus und der regulatorischen T-Zellen für die Entstehung einer Autoimmunerkrankung hervorheben. Das autoimmune polyglanduläre Syndrom Typ I ist bedingt durch eine Mutation des autoimmunregulatorischen Genes (AIRE). Bereits in der frühen Kindheit entwickeln sich ein Hypoparathyreoidismus, M. Addison und mucocutane Candidiasis, sowie eine AITD und andere Autoimmunerkrankungen. AIRE wird im Thymusendothel exprimiert, präsentiert Tausende von Eigenantigenen und eliminiert T-Lymphozyten, die ein Eigenantigen erkennen. Mehr als 60 Mutationen sind beschrieben, die zu einer verminderten Expression von Eigenantigenen beitragen und somit die Entwicklung der Immuntoleranz gegenüber diesen eigenen Antigenen verhindern. Die mucocutane Candidiasis ist sehr wahrscheinlich bedingt durch die Entwicklung von Antikörpern gegen Interferonen und Zytokinen, die von T-Helferzellen exprimiert werden [6].

Die zweite monogenetische Erkrankung ist das IPEX (immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) Syndrom mit bereits ne-

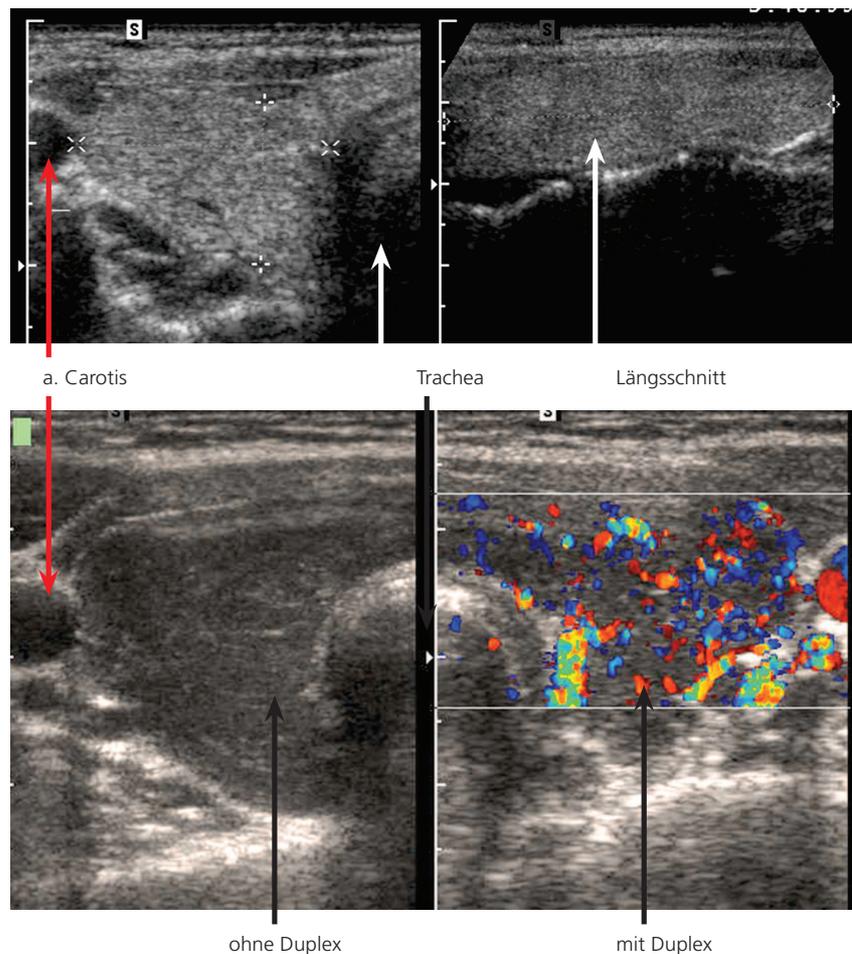


Abb. 1: a) Sonographisches Bild einer normalen Schilddrüse; b) Autoimmunthyreoiditis

onatal beginnenden Autoimmunerkrankungen, einschließlich der AITD. Ursache ist eine Mutation im FOXP3 Gen, das verantwortlich ist für die normale Funktion regulatorischer T-Zellen [6].

Dem gegenüber stehen multigenetische Faktoren. Die Thyreozyten exprimieren nach Stimulation mit Interferon, aber auch bei viralen oder anderen Infektionen MHC Klasse II Moleküle zusammen mit Autoantigenen. Dadurch werden autoreaktive T-Zellen aktiviert, die eine AIT auslösen können. Die AIT ist häufiger assoziiert mit bestimmten HLA-DR Molekülen (z. B. HLA-DRB1*08 und DRB3*0202) und es gibt eine Vielzahl von Publikationen, in denen ein eindeutig genetischer, also familiärer Zusammenhang mit bestimmten HLA-DR Molekülen gezeigt ist.

Mutationen bzw. Polymorphismen von Genen, die die T-Zell Funktion regulieren, können ebenfalls eine AIT auslösen, wie z.B. Mutationen im Promoter des T-Zell regulierenden CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-antigen/associated protein 4) oder Polymorphismen im PTPN22 Gen, und Interleukin-2 Rezeptor. Auch Mutationen im Thyreoglobulin oder dem TSH-Rezeptor sind mögliche genetische Ursachen einer AIT [6, 7, 8] (► Abb. 3).

Endogene Faktoren

Frauen leiden generell häufiger an Autoimmunerkrankungen. Die Ursachen sind nicht eindeutig geklärt. Östrogene stimulieren das Immunsystem, während Testosteron und auch Progesteron dieses eher unterdrücken [9, 10]. In der Schwangerschaft fallen die TPOAk signifikant ab, auch



eine immunogene Hyperthyreose verbessert sich, die TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) fallen ab, um aber nach der Entbindung deutlich anzusteigen. Dies wird allgemein als Rebound nach Immunsuppression betrachtet. Es könnte aber auch damit zusammenhängen, dass Progesteron nach der Entbindung wegfällt, und damit der immunsuppressive Effekt. Interessant in diesem Zusammenhang ist, dass auch bei Frauen in der Perimenopause die TPOAk deutlich ansteigen, ebenso leiden junge Frauen mit einem PCO-Syndrom, das ja auch charakterisiert ist durch anovulatorische Zyklen und damit niedrigeren Progesteronspiegeln, signifikant häufiger an einer AIT [11].

Die Schwangerschaft per se wurde ebenfalls als ein Risikofaktor für die Entstehung einer AIT bei genetisch prädisponierten Frauen diskutiert. Der zugrunde liegende Mechanismus ist möglicherweise ein Transfer von embryonalen Zellen, speziell im ersten Trimester. Häufigere Schwangerschaften müssten daher die Inzidenz einer AIT erhöhen, was aber in Metaanalysen und nach Korrektur von Confoundern wie Alter und anderen nicht bestätigt werden konnte [8, 12] (► Abb. 3).

Umweltfaktoren

Stress moduliert das Immunsystem, vermittelt durch die damit einhergehenden hormonellen Veränderungen. In zahlreichen Studien konnte belegt werden, dass eine AITD nach einer Stressreaktion signifikant häufiger auftritt [13].

Bei Rauchern ist das Risiko, eine immunogene Hyperthyreose zu entwickeln, etwa 3-fach erhöht im Vergleich zu Nichtrauchern, und insbesondere das Risiko einer endokrinen Orbitopathie 4,4-fach [14]. Ein Jahr nach Entwöhnung ist dieses Risiko nicht mehr erhöht. Im Gegensatz dazu ist das Risiko, eine HT zu bekommen, bei Rauchern um 50 % niedriger als bei Nichtrauchern. In einer dänischen prospektiven Studie (DanThyr) konnte gezeigt werden, dass

zwei Jahre nach der Entwöhnung vom Rauchen 16,4 % der Individuen eine AIT entwickeln gegenüber 3,4 % derer, die weiterhin rauchten. Frauen, die während der Schwangerschaft rauchten, hatten ein signifikant erniedrigtes Risiko, eine Hypothyreose postpartal zu entwickeln, aber ein erhöhtes Risiko für eine Hyperthyreose. Die Ursachen sind nicht eindeutig geklärt. Anatabine, ein Alkaloid des Tabaks reduziert die Inzidenz einer experimentellen AIT [8].

Alkohol In einer Fall-kontrollierten Studie in Holland konnte keine Assoziation einer AIT zwischen einer Kohorte, die mehr als zehn alkoholische Getränke pro Wochen zu sich nahmen im Vergleich zu Abstinenzlern. Aber im Verlauf von fünf Jahren hatten diejenigen, die Alkohol zu sich nahmen signifikant weniger häufig (6,7 % vs 23,7 %) eine AITD. Eine dänische Studie konnte bestätigen, dass moderater Alkoholkonsum sowohl das Risiko, eine immunogene Hyperthyreose als auch Hypothyreose zu bekommen signifikant reduziert ist [15]. Es spielte dabei keine Rolle, ob Bier, Wein oder andere alkoholische Getränke konsumiert wurden. Moderater Alkohol-

konsum hat offenbar einen positiven Effekt auf das Immunsystem, wobei die Mechanismen nicht geklärt sind [8].

Selen Die Schilddrüse ist das Organ mit dem höchsten Selengehalt. Das Selenoenzym GPx3 schützt die Thyrozyten vor oxidativer Schädigung, denn H₂O₂ wird ständig in der Schilddrüse synthetisiert, um J⁻ zu J⁺ zu oxidieren. Ein ausgeprägter Selenmangel assoziiert mit einem Jodmangel verursacht eine oxidative Schädigung und Destruktion der Schilddrüse schon in-utero, die Folge ist ein myxoedematösen Kretinismus [16]. Es konnte auch gezeigt werden, dass Selenmangel bei Frauen eine erhöhte Prävalenz einer AIT aufweist. Interventionstudien, in denen prospektiv kontrolliert Selen in einer Dosierung von 200 µg pro Tag verabreicht wurde, ergaben keine einheitlichen Ergebnisse, eine Metaanalyse konnte aber eine signifikante Reduktion der TPOAk Titer zeigen [17]. Da die Studien nur 3–6 Monate lang durchgeführt wurden, konnte kein Einfluss auf die Funktionsstörung nachgewiesen werden. In einer italienischen Studie aber, bei schwangeren Frauen mit AIT,

AIT (Autoimmunthyreoiditis)	Autoimmunthyreoiditis mit Euthyreose
AITD (autoimmune thyroid disease)	Autoimmunthyreoiditis mit Funktionsstörung
HT (Hashimoto-Thyroiditis)	AITD mit Hypothyreose
GT (Graves' Thyreoiditis/ M. Basedow)	AITD mit Hyperthyreose und endokriner Orbitopathie
Immunogene Hyperthyreose	AITD mit Hyperthyreose ohne endokrine Orbitopathie
PPT	Post partum thyreoiditis
IgG4 assoziierte AIT	AITD mit Hypothyreose und Fibrosierung

Tab. 1: Nosologie der Autoimmunthyreoididen

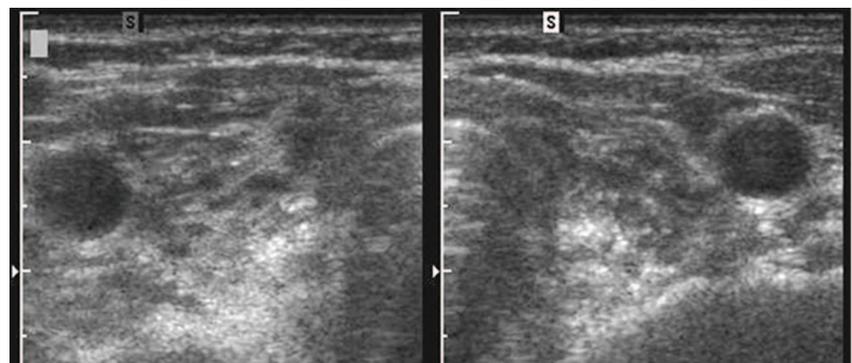


Abb. 2: Atrophische Autoimmunthyreoiditis

die während und zwölf Monate nach der Schwangerschaft mit 200 µg Selen (als Selenmethionin) substituiert wurden, konnte nicht nur eine signifikante Reduktion der üblicherweise postpartal ansteigenden TPOAk gezeigt werden, sondern viel bedeutsamer eine signifikante Reduktion der postpartalen Hypothyreose [18].

Niedrige Vitamin D Spiegel sind ein Risikofaktor für viele Autoimmunerkrankungen wie Typ I Diabetes, rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose und M. Crohn. Dies ist weniger eindeutig bei der AIT, einige Querschnittsuntersuchungen konnten eine erhöhte Prävalenz bei Vitamin D Mangel zeigen, andere wiederum nicht. Polymorphismen im Vitamin D Rezeptor gen (VDR) aber zeigen eine klare Assoziation mit einer AITD [8, 19].

Hohe Dosen von Jod können eine AIT bei genetisch prädisponierten Tieren auslösen, dies ist schon länger bekannt. Eine sehr hohe Jodversorgung erhöht sowohl die Inzidenz als auch Prävalenz einer AIT. Dies konnte in einer groß angelegten prospektiven Studie in China belegt werden. Bei sehr hoher Jodzufuhr (Urinausscheidung von 613 µg/L) war auch die Inzidenz einer immunogenen Hypothyreose erhöht, nicht aber einer immunogenen Hyperthyreose [20]. In einer kürzlich publizierten Studie aus Dänemark war die Zunahme der Jodversorgung innerhalb der letzten 5–7 Jahre mit einer Zunahme der Inzidenz von TPOAk, allerdings mit niedrigen Titern und vor allem bei jungen Frauen assoziiert. Die Inzidenz von subklinischen Hypothyreosen stieg von 38,3 auf 47,2/100000 Einwohnern an [21]. In älteren Studien z.B aus Sri Lanka kam es eher zu einem Abfall der TPOAk innerhalb von zehn Jahren nach Einführung der Jodprophylaxe [22]. Inwieweit es sich also um einen nur transienten Anstieg der AIT nach Einführung der allgemeinen Jodprophylaxe handelt ist bislang unklar, aber anzunehmen, da die Prävalenz der AIT sowohl in den USA und Japan mit einer hohen Jodzufuhr vergleich-

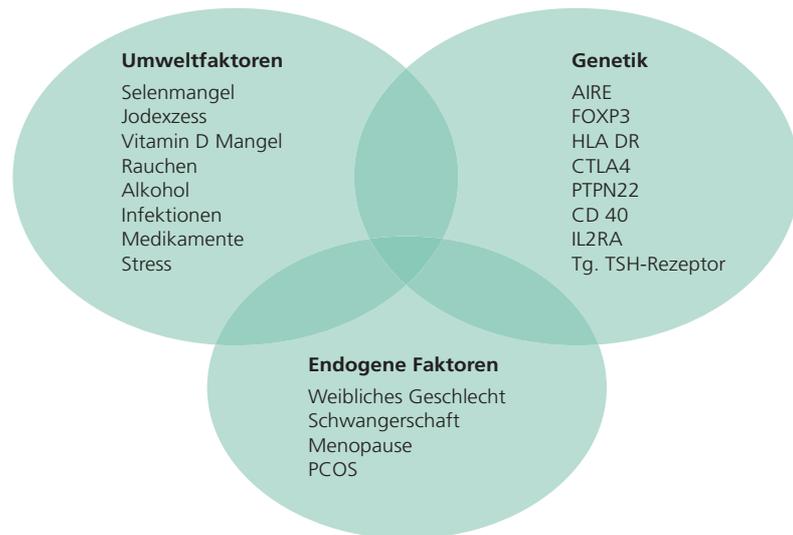


Abb. 3: Ätiologie der Autoimmunthyreoiditis

bar zu Europa ist mit deutlich niedrigerer Jodzufuhr in der Nahrung. Das Altern ist natürlich auch ein Risikofaktor für die Entwicklung einer AIT, sie nimmt bis zum 70. Lebensjahr kontinuierlich zu, ist aber bei 100-Jährigen wieder niedriger [6] (► Abb. 3).

Infektionen

Hepatitis C Viren können nicht nur die Leber, sondern auch die Schilddrüse spezifisch infizieren und eine AIT auslösen. Eine signifikant erhöhte Prävalenz einer AIT (33 % vs 12 %) konnte in Fall-kontrollierten Studien nachgewiesen werden [23, 24].

Eine *Yersinia enterocolitica* (YE) Infektion wurde lange Jahre als ein auslösendes Agens einer AIT diskutiert, da IgG von Patienten mit YE Infektion die Bindung von TSH am Rezeptor blockiert. In diversen Studien konnte ein klarer Zusammenhang einer AITD mit einer YE Infektion nicht gezeigt werden [8].

Das Mikrobiom des Darmes wurde ebenfalls als ein möglicher Risikofaktor für die Entwicklung einer AITD diskutiert. Es könnte sein, dass dieses bei Rauchern verändert ist [8] (► Abb. 3).

Medikamente

Bei einer Therapie mit Amiodaron werden sehr hohe Dosen an Jod zuge-

führt, da eine Tablette Amiodaron mit 200 mg etwa 6 mg Jod enthalten. Diese hohen Joddosen, aber auch Amiodaron selbst können eine AITD auslösen, meist mit Hyperthyreose, aber auch Hypothyreose [25].

Eine Behandlung mit Interferon löst bei etwa 30 % aller Patienten eine AIT aus, meist eine Hypo- seltener Hyperthyreose [26].

Eine antiretrovirale Therapie oder auch Therapie mit Alemtuzumab (anti-CD 52 Ak) induzieren eine Lymphopenie, und im Rahmen eines Immun-Rekonstitutions-Syndroms kann eine AIT ausgelöst werden [27] (► Abb. 3).

Einfluss der AIT auf die Reproduktion

Frauen mit positiven TPOAk und Euthyreose

Schon seit mehr als 20 Jahren gibt es mehrere retrospektive Analysen, die eine AIT als Risikofaktor für Frühaborte belegen konnten [28]. In einer Meta-Analyse aus acht Fall-kontrollierten und zehn longitudinalen Studien war das Frühabortrisiko bei Frauen mit nur positiven Schilddrüsenautoantikörpern mit 2,7-fach signifikant erhöht [29]. Die TSH – Spiegel dieser Frauen waren im Mittel mit 2,14 µU/ml signifikant höher als in der Kontrollgruppe (TSH 1,33 µU/ml), damit noch im



Normbereich. In einer kürzlich publizierten Meta-Analyse aus 19 Kohorten und zwölf Fall-kontrollierten Studien (12126 Frauen) berechnete sich eine 3,9-fach erhöhte Frühabortrate (Konfidenzintervall 2,48-6,12) und es ergab sich eine strenge Korrelation zwischen der Höhe der TPOAk und der Inzidenz der Frühaborten. In zehn der Studien wurde Alter mit berücksichtigt, und es gab keinen Einfluss des Alters auf die Frühgeburtsrate [30].

Mehrere Gründe hierfür werden diskutiert [31]:

Es könnte sein, dass

- in den ersten Wochen der Gestation die Schilddrüsenreserve, also die durch HCG induzierte und notwendige Mehrproduktion von Schilddrüsenhormonen unzureichend ist.
- Frauen mit AIT eine autoimmunologische Störung aufweisen, die nicht im direkten Zusammen mit den Schilddrüsen-spezifischen Antikörpern stehen.
- Schilddrüsenantikörper direkt an der Plazenta oder dem Embryo binden und eine Abstoßung bewirken
- Frauen mit AIT insgesamt älter sind, und daher ein erhöhtes Frühabort-Risiko aufweisen

In einigen wenigen, nicht Placebo-kontrollierten Untersuchungen konnte belegt werden, dass bei Frauen mit AIT unter einer hochdosierten Immunglobulingabe signifikant häufiger zu einer Schwangerschaft kam [31]. In experimentellen Untersuchungen bei Mäusen konnte eine Bindung der TPOAk an Embryonen gezeigt werden.

In zwei kontrollierten, prospektiven Studien bei Frauen (insgesamt n=187) mit nur positiven TPO-Ak aber noch normaler Schilddrüsenfunktion konnte nun gezeigt werden, dass durch die frühzeitige Levothyroxin-Substitution die Frühabortrate signifikant gesenkt werden konnte. Die Frauen in der grö-

ßeren Studie (n=115) erhielten 0,5 µg/kg Levothyroxin bei einem TSH < 1,0 µU/ml, 0,75 µg/kg bei einem TSH zwischen 1,0 und 2,0 µU/ml und 1 µg/kg bei einem TSH > 2 µU/ml. In der kleineren Studie erhielten alle Frauen 1 µg/kg KG Levothyroxin. Diese Dosierung wurde während der gesamten Schwangerschaft beibehalten und sowohl TSH als auch FT4 blieben konstant, während TSH in der Kontrollgruppe anstieg und FT4 abfiel, allerdings immer noch innerhalb des Normalbereiches. In beiden Studien war die Frühabortrate signifikant gegenüber den Kontrollen niedriger (75 % bzw. 36 %). In der größeren Studie wurde auch die Rate der Frühgeburten untersucht, sie lag um 69 % niedriger als die Kontrollgruppe [32]. Somit scheint die unter a) oben aufgeführte Ursache am wahrscheinlichsten, obwohl die Fallzahl der Studien gering ist. Dennoch ist bei Frauen mit nur erhöhten TPO-Ak, die schwanger werden wollen, eine frühzeitige Substitution mit Levothyroxin sinnvoll [33]. Frauen mit Endometriose sind häufiger infertil. In einer Studie bei 197 Frauen mit weiblicher Infertilität hatten 11% eine Endometriose, und von diesen 29% eine AIT. Die Endometriose ist auch mit immunologischen Veränderungen wie endometrialen Antikörpern, Complement Ablagerungen, cytotoxische Effekte auf das Endometrium und geringere Anzahl bzw. funktionelle Defekte von natural killer (NK) Zellen assoziiert. Letzteres könnte die Ursache für die Entstehung einer AITD sein [34].

AIT und in-vitro Fertilisation

Wegen der hohen Prävalenz der AIT und der Assoziation zwischen AIT und Subfertilität werden immer häufiger Frauen mit assistierter Reproduktion behandelt. Unter der kontrollierten ovariellen Stimulation steigen die TSH-Spiegel an. In einer prospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass bei Frauen mit AIT und einem TSH <2,5 mU/L die Östrogen-

spiegel und die Zahl der reifen Metaphase II Oozysten höher war im Vergleich zu den Frauen mit einem TSH > 2,5 mU/L. In einer prospektiven Studie mit 234 Frauen stellte sich heraus, dass bei Frauen mit nur erhöhten TPOAk, aber normalem TSH < 2,5 mU/L die Schwangerschaftsrate nicht unterschiedlich, die Abortrate aber um 50 % höher war gegenüber 23 % in einer Kontrollgruppe [35]. Die Ursachen sind wahrscheinlich dieselben wie bei normalen Schwangerschaften, da die Prävalenz der Frühaborte vergleichbar ist. In einer Metanalyse aus 3 Studien (n=220) wurde der Effekt einer Levothyroxin Substitution auf die Fertilitätsrate nach IVF untersucht. Zwei Studien waren Placebo-kontrolliert, eine offen. Die TSH Spiegel lagen nach Levothyroxin Behandlung im Mittel zwischen 1,1 und 1,6 mU/L. Die Geburtenrate war 2,76-fach höher bei der Behandlungsgruppe und die „number needed to treat“ (NNT) 3 [36].

Funktionsstörungen in und nach der Schwangerschaft

Hypothyreose

Schilddrüsenhormone sind essentiell für die normale, insbesondere geistige Entwicklung des Kindes. Bei Schwangeren mit erhöhten TSH-Spiegeln aber noch normalen peripheren Schilddrüsenwerten kann es nicht nur zu Frühgeburten, niedrigem Geburtsgewicht und erhöhter perinataler Sterblichkeit sondern kommen, sondern insbesondere auch zu einer Innenohrschwerhörigkeit, psychomotorischen Entwicklungsstörungen und Verminderung der Intelligenzentwicklung des Kindes [37, 38, 39]. Die häufigste Ursache der subklinischen und der manifesten Hypothyreose ist die AIT, seltener iatrogen bedingt durch eine Übertherapie mit Thyreostatika bei Hyperthyreose oder ein Zustand nach Thyreoidektomie oder Radiojodtherapie mit unzureichender Schilddrüsenhormon Substitution. Frauen mit einer manifesten Hy-



pothyreose werden selten schwanger, da TRH Prolaktin erhöht, welches die Eireifung negativ beeinflusst bzw. den Eisprung unterdrückt. Allerdings ist eine Schwangerschaft bei Hypothyreose nicht unmöglich.

Eine frühzeitige Schilddrüsenhormonsubstitution ist also bei Frauen mit Kinderwunsch, insbesondere aber bei Schwangeren ab einem TSH im oberen Normbereich ($TSH > 2,5 \mu U/ml$) notwendig. Das TSH sollte im unteren Normbereich ($0,5-1,5 mU/L$) insbesondere im 1. Trimenon liegen, später kann es auch etwas höher sein ($< 2,5$) ohne der Schwangerschaftsverlauf oder die kindliche Entwicklung zu beeinflussen, solange dann ausreichend Jodid zugeführt wird. Normalerweise beträgt die Levothyroxin Dosis $1,5 \mu g/kg KG$, wenn keine eigene Schilddrüsenfunktion mehr vorhanden ist. Die in der Schwangerschaft benötigte Dosis von Levothyroxin beträgt in diesen Fällen etwa $1,8-2,6 \mu g/kg KG$ [37, 41, 42]. Das basale TSH sollte alle drei Monate überprüft werden. Ab der 12. Woche sollte immer Jodid ($100-150 \mu g$) zusätzlich gegeben werden, entweder in Kombination mit Thyroxin oder in Kombination mit Folsäure, da ab der 12. Schwangerschaftswoche der Fetus eine eigene Schilddrüsenfunktion hat und für die Thyroxinsynthese Jodid benötigt. Dies gilt für alle Formen der Hypothyreose. Auch Frauen mit einer AIT benötigen Jodid für den Feten, der Verlauf der AIT wird bei oben genannter Dosierung nicht beeinflusst [41, 43]. Im Falle einer Athyreose des Feten reicht aber offenbar der transplazentäre Thyroxin-Transfer zum Kind aus, um die Entwicklung des Kindes zu gewährleisten, wenn die Mutter ausreichend Thyroxin bilden kann. Es muss aber unmittelbar postpartal mit einer Thyroxin-Substitution begonnen werden.

Immunogene Hyperthyreose (M. Basedow)

Frauen mit immunogener Hyperthyreose können schwanger werden, wenn die Hyperthyreose nicht zu ausgeprägt ist, eine schwere Hyper-

thyreose verhindert in der Regel die Schwangerschaft [37, 41]. Von besonderer Bedeutung ist, dass die für die Erkrankung ursächlich verantwortlichen TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAk) über die Plazenta wie alle Antikörper dem Feten weitergegeben werden und in ihm auch die Erkrankung auslösen können, auch wenn die Mutter bereits ursächlich durch Radiojodtherapie oder Thyreoidektomie behandelt worden ist [41, 44]. Das bedeutet also, dass bei allen Schwangeren mit einer entweder bereits behandelten oder aber noch bestehenden immunogenen Hyperthyreose die TRAk-Titer bestimmt werden müssen [37]. Sind die TRAk erhöht, besteht immer einer Risikoschwangerschaft und der Fetus muss regelmäßig mittels Sonographie kontrolliert werden. Eine vergrößerte Schilddrüse des Feten, eine Entwicklungsverzögerung, Tachykardie, vermehrte Mobilität oder vorzeitige Knochenreifung sind klinische Zeichen der Hyperthyreose des Feten [44].

Grundsätzlich verschlechtert sich eine immunogene Hyperthyreose in den ersten drei Monaten, um danach aber meist spontan besser zu werden. Dies liegt daran, dass zunächst das erhöhte HCG die Hyperthyreose mit fördern kann, danach aber die erhöhten Gestagene durch ihre immunsuppressive Wirkung zu einem Abfall der TRAk beitragen, außerdem der Jodverlust über die Niere ansteigt und das erhöhte TBG mehr Schilddrüsenhormone bindet [44]. Nach der Entbindung aber kommt es regelhaft zu einem Rebound mit Exazerbation der Hyperthyreose.

Die thyreostatische Therapie ist in der Schwangerschaft möglich. Propylcil ist in der Schwangerschaft das Thyreostatikum der Wahl, da in großen Studien keine teratogenen Folgen für das Kind gesehen wurden, im Gegensatz zu Methimazol oder Carbimazol, bei denen vereinzelt eine Aplasia cutis oder Oesophagusatresien beschrieben worden sind [45].

Ab dem 2. Trimester sollte aber auf Methimazol bzw. Carbimazol umge-

stellt werden, da Propylcil Leberschädigungen hervorrufen kann. Es muss aber unbedingt eine hypothyreote Stoffwechsellage der Mutter vermieden werden. Grundsätzlich gilt, dass wenn die Mutter euthyreot ist, dies auch für das Kind zutrifft, denn Thyreostatika werden teilweise über die Plazenta transportiert. Die Schilddrüsenfunktion muss also sehr engmaschig, alle 4–6 Wochen überprüft werden, und die Dosis des Thyreostatikums angepasst werden, so dass TSH im unteren Normalbereich liegt. In den seltenen Fällen, in denen eine höhere Dosis an Thyreostatika ($> 30 mg$ Methimazol) ab dem 2. Trimenon noch notwendig um eine Euthyreose zu erzielen, sollte eine Thyreoidektomie in Erwägung gezogen werden. Es ist aber dann darauf zu achten, eine transiente Hypothyreose zu vermeiden und rechtzeitig mit einer Levothyroxin Substitution zu beginnen.

Nach Entbindung bei immunogener Hyperthyreose muss etwa alle 3–4 Monate die Schilddrüsenfunktion überprüft werden, denn eine erneute Exazerbation der immunogenen Hyperthyreose ist nahezu regelhaft [46]. Während der Stillzeit können Thyreostatika auch gegeben werden, denn die Konzentration von Methimazol und Carbimazol in der Muttermilch liegt bei unter 1% der Plasmaspiegel. Es sollte aber auch hier keine iatrogene Hypothyreose der Mutter erzeugt werden [37].

Schwangerschaftshyperthyreose

HCG stimuliert über die Bindung am TSH-Rezeptor die Funktion der Schilddrüse. Die Schwangerschaftshyperthyreose, die meist nur subklinisch verläuft, und nicht im Zusammenhang mit einer AIT steht, wird durch hohe HCG-Spiegel ausgelöst. Differentialdiagnostisch müssen andere Ursachen der Hyperthyreose ausgeschlossen werden (immunogene Hyperthyreose, Autonomie). Sonographisch ist die Schilddrüse bei der Schwangerschaftshyperthyreose unauffällig, die Autoantikörper, insbesondere TRAk sind negativ. Sie tritt



vorwiegend im ersten Trimenon auf, besonders bei Mehrlingsschwangerschaften. Die Schilddrüsenüberfunktion verbessert sich spontan mit dem Abfall von HCG und erfordert keine thyreostatische Therapie. Eine Ausnahme stellt die Hyperthyreose bei Erkrankungen der Trophoblastentumoren (Blasenmole, Choriokarzinom) dar, bei denen durch extrem hohe HCG Spiegel eine manifeste Hyperthyreose ausgelöst werden kann [47]. Ein enger Zusammenhang besteht zwischen der Hyperemesis gravidarum und Schwangerschaftshyperthyreose, wobei nicht die Hyperthyreose selbst hierfür verantwortlich ist, sondern die erhöhten HCG-Spiegel.

Postpartum Thyreoiditis (PPT) und postpartale AITD

Die Diagnose einer PPT wird leider oft unscharf verwendet, und eine Exazerbation einer vorbestehenden AIT auch als PPT bezeichnet, was aber nicht richtig und klinisch bedeutsam ist, da eine PPT in der Regel nach einem Jahr ausheilt, während eine AITD persistiert. Für die Unterscheidung zwischen einer PPT und einer AITD ist die Schilddrüsenultraschalluntersuchung mit Duplex-Sonographie hilfreich. Bei der typischen PPT ist die Schilddrüse homogen echoarm, aber zeigt in der Duplex-Sonographie keine Perfusion, während Patientinnen mit der Exazerbation einer AIT postpartal eine signifikante Hyperperfusion in der Duplex-Sonographie aufweisen [48].

Etwa 5 % aller Frauen entwickeln nach der Entbindung eine PPT [48]. Diese ist charakterisiert durch eine transiente Hyper- oder Hypothyreose etwa 3–4 Monate nach der Entbindung, gefolgt von einer transienten Hypo- oder Hyperthyreose etwa 6–8 Monate postpartal. Nach etwa einem Jahr ist die Schilddrüsenfunktion meist wieder normal, nur etwa 1–2 % dieser Frauen entwickeln eine persistierende AITD. Die Schilddrüsenfunktionsstörungen im Rahmen einer PPT sind meist wenig ausgeprägt, können aber zu typischen Beschwerden führen. Es sollte also daran ge-

dacht werden und die entsprechenden Funktionsstörungen auch kurzfristig behandelt werden [49]. Auf jeden Fall müssen diese Patientinnen im Abstand von etwa 3–4 Monaten durch Messung des basalen TSH, eventuell auch der Autoantikörper überwacht werden, um rechtzeitig die persistierenden Funktionsstörungen zu erkennen.

Davon abzugrenzen ist die Exazerbation einer AITD nach Entbindung, die regelhaft bei den Patientinnen auftritt, die schon vor der Schwangerschaft TPOAk im Serum nachweisbar hatten, aber noch eine normale oder milde Funktionsstörung hatten. Besonders bei diesen Patientinnen ist es notwendig, die Schilddrüsenfunktion alle 3–4 Monate innerhalb des ersten Jahres nach Entbindung zu überprüfen, da auch bei gut eingestellter Schilddrüsenfunktion sowohl Hypo- als auch Hyperthyreosen auftreten können [49].

Es konnte kürzlich gezeigt werden, wie oben bereits erwähnt, dass bei schwangeren Frauen mit positiven TPOAk und normaler Schilddrüsenfunktion unter einer kontinuierlichen Selen substitution mit 200 µg Selenmethionin während der Schwangerschaft und zwölf Monate nach Entbindung signifikant weniger postpartale Funktionsstörungen aufwiesen und die TPOAk nach der Entbindung ebenfalls signifikant geringer anstiegen [18]. Hiermit war auch erstmals gezeigt worden, dass eine Selen substitution das Auftreten der postpartalen Schilddrüsenfunktionsstörung verhindern kann. Ob auch die erhöhte Frühabortrate vermindert werden kann, ist bisher nicht gezeigt, scheint aber pathophysiologisch sinnvoll und entsprechende Studien sind dringend notwendig. Eine geringere Dosis als 200 µg Selen hat keinen Einfluss auf den TPOAk-Verlauf.

Screening bei asymptomatischen Frauen mit Kinderwunsch?

Etwa 10–15 % aller Frauen im gebärfähigen Alter leiden an einer AIT. Un-

behandelt kann dies sowohl den Schwangerschaftsverlauf als auch die kindliche Entwicklung negativ beeinflussen. Frauen mit nur erhöhten TPOAk, aber noch normaler Funktion, insbesondere aber mit AITD, haben ein erhöhtes Risiko für Infertilität, Frühaborte und Frühgeburten, sowie ein erhöhtes Risiko postpartal eine Funktionsstörung zu entwickeln. Ein Screening für das Vorliegen einer AIT bei Frauen mit Kinderwunsch oder sobald eine Schwangerschaft bestätigt ist, wird von den gynäkologischen Fachgesellschaften dennoch nicht empfohlen, und auch von den Krankenkassen nicht vergütet, obgleich es ausreichend Studien gibt, die eine positive Kosten-Nutzen-Analyse gezeigt haben [50, 51], insbesondere auch bei Frauen nach Spontanabort, deren Ursache zu etwa 10 % eine AIT ist. Es sollte daher dringend dahingehend Einfluss genommen werden, dass ein Screening für eine AIT bei Frauen mit Kinderwunsch, insbesondere auch vor IVF oder nach Spontanaborten in den Leitlinien verankert wird.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Roland Gärtner
Endokrinologie
Medizinische Klinik IV, Innenstadt
Ziemssenstr. 1
80336 München

Literatur:

1. Iddah MA & Macharia BN. Autoimmune thyroid disorders. ISRN Endocrinology 2013; 1:1–9
2. Hashimoto H. Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderungen der Schilddrüse (Struma lymphomatosa) Arch Klein Chir 1912;97:219–248
3. Ord WM. Report of a committee of the Clinical Society of London nominated December 14, 1888, to investigate the subject of myxedema. Trans Clin Soc Lond 1888, 21
4. Åsvold BO, Vatten LJ, Midtthjell K, Bjørø T. Serum TSH within the reference range as a predictor of future hypothyroidism and hyperthyroidism: 11-year follow-up of the HUNT Study in Norway. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:93–9
5. Pinchera A, Pinchera MG, Stansbury JB. Thyrotropin and long-acting thyroid stimulator assays in thyroid disease. J Clin Endocrinol Metab 1965; 25:189–208
6. Weetman AP. The immunopathogenesis of chronic autoimmune thyroiditis one century



- after Hashimoto. *Eur Thyroid J* 2012;1:243–250
7. Saranac L, Zivanovic S, Bjelakovic B, Stamenkovic H, Novak M, Kamenov B. Why is the thyroid so prone to autoimmune disease?
 8. Effraimidis G, Wiersinga WM. Autoimmune thyroid diseases: old and new players. *Eur J Endocrinol* 2014; 170:R241–R252
 9. Adams D. How the immune system works and why it causes autoimmune disease. *Immunol Today* 1998; 17:300–3003
 10. Da Silva JAP. Sex hormones, glucocorticoids and autoimmunity: facts and hypotheses. *Immunology Today* 1995; 54:539–544
 11. Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S, Offner AH, Gärtner R. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 363–9
 12. Jorgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM, Jacobsen S, Frisch M. Childbirths and the risk of female predominant and other autoimmune diseases in a population-based Danish cohort. *J Autoimmun* 2011; 38:81–87
 13. Matos-Santos A, Nobre EL, Costa JG et al. Relation between the number and impact of stressful life events and the onset of Graves' disease and toxic nodular goitre. *Clinical Endocrinology* 2007; 55:15–19
 14. Vestergaard P. Smoking and thyroid disorders—a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2001; 146:153–161
 15. Carle A, Bulow Pedersen I, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB, Jorgensen T, Laurberg P. Moderate alcohol consumption may protect against overt autoimmune hypothyroidism: a population based case-control study. *Eur J Endocrinol* 2012; 167:483–490
 16. Köhrle J, Gärtner R. Selenium and Thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23:815–27
 17. Toulis KA, Anastasilakis AD, Tzellos TG et al: Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Thyroid.* 2010;20:1163-73
 18. Negro R, Greco G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 92(4):1263–8, 2007
 19. Effraimidis G, Badenhop K, Tijssen JG, Wiersinga WM. Vitamin D deficiency is not associated with early stages of thyroid autoimmunity. *Eur J Endocrinol* 2012; 167:43–48
 20. Teng W, Shan Z, Teng X, Guan H, et al Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med.* 2006;354:2783–93
 21. Pedersen IB, Laurberg P, Knudsen N, Jorgensen T, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB. An increased incidence of overt hypothyroidism after iodine fortification of salt in Denmark: a prospective population study. *J Clin Endo Metab* 2007; 75:3122–3127
 22. Mazziotti G, Premawardhana LD, Parkes AB, Adams H, Smyth PP, Smith DF, Kaluarachi WN, Wijayarathne CN, Jayasinghe A, de Silva DG, Lazarus JH. Evolution of thyroid autoimmunity during iodine prophylaxis—the Sri Lankan experience. *Eur J Endocrinol.* 2003;149:103–10
 23. Blackard J, Kong L, Huber A, Tomer Y. Hepatitis C virus infection of a thyroid cell line: implication for the pathogenesis of HCV on thyroiditis *Thyroid* 2012; 23:863–870
 24. Antonelli A, Ferri C, Ferrari SM, Colaci M, Sansonno D, Fallahi P. Endocrine manifestations of hepatitis C virus infection. *Nature Clinical Practice, Endocrinology and Metabolism* 2009; 5:26–34
 25. Kahaly G, Dietlein M, Gärtner R, Mann K, Dralle H. Amiodaron und Schilddrüsenfunktion. *Deutsches Ärzteblatt* 2007; 104: A 3550–5
 26. Tomer Y, Menconi F. Interferon induced thyroiditis. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinol & Metabolism* 2009; 23:703-712
 27. Weetman AP. Immune reconstitution syndrome and the thyroid. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinol & Metabolism* 2009; 23:693–702
 28. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. (2004) *Europ J Endocrinol* 150: 751–755 Poppe K, Velkeniers B, Glinoe D. Thyroid disease and female reproduction. *Clinical Endocrinology* 2007; 66:309–321
 29. Poppe K, Velkeniers B, Glinoe D. Thyroid disease and female reproduction. *Clinical Endocrinology* 2007; 66:309–321
 30. Thangaratnam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ* 2011; 342:1–8
 31. Poppe K, Velkeniers B, Glinoe D. Thyroid diseases and female reproduction. *Clin Endocrinol* 2007; 66:309–321
 32. Negro R, Formoso G, 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
 33. Glinoe D. Editorial: Miscarriage in Women with positive Anti-TPO Antibodies: Is Thyroxine the answer? *J Endocrinol Metab* 2006; 91:2500-2501
 34. Eisenberg VH, Zoliti M, Soriano D. Is there an association between autoimmunity and endometriosis? *Autoimmunity Reviews* 2012; 11:806–814
 35. Magri F, Capelli V, Gaiti M, Brambilla E, Montesio L, Rotondi M, Spinillo A, Nappi RE, Chiovato L. Impaired outcome of controlled ovarian hyperstimulation in women with thyroid autoimmune disease. *Thyroid* 2013; 23: 1312–1318
 36. Velkeniers B, Van Meehaeghe A, Poppo K, Unuane D, Touraye H, Haentjens P. Levothyroxine treatment and pregnancy outcome in women with subclinical hypothyroidism undergoing assisted reproduction technologies: systematic review and meta-analysis of RCTs. *Human Reproduction Update* 2013; 19:251–258
 37. Abalovich M, Amino N, Barbour LA et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(8 Suppl):S1–47
 38. Casey B, Dashe JS, Wells CE et al Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 239–245
 39. de Escobar GM, Obregón MJ, del Rey FE. Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy. *Public Health Nutr.* 2007;10: 1554–70
 40. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waitsbren SE, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341:549–55
 41. Gärtner R. Thyroid disease in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009; 21:501–7
 42. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J et al. Timing and magnitude of increases in Levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004; 351:241–249
 43. Bournaud C, Orgiazzi JJ. Iodine excess and thyroid autoimmunity. *J Endocrinol Invest.* 2003;26(2 Suppl):49–56
 44. Glinoe D. Thyroid hyperfunction during pregnancy. In: Pnchera A, Mann K, Hostalek U, editors. *The Thyroid and Age.* Stuttgart New York Schattauer; 1998. 3–13
 45. Iwayama H, Hosono H, Yamamoto H, Oshiro M, Ueda N. Aplasia cutis congenita with skull defect in a monozygotic twin after exposure to methimazole in utero. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2007;79:680–4
 46. Stagnaro-Green A. Clinical Review 152: Postpartum Thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4042–7
 47. Chiniwala NU, Woolf PD, Bruno CP, Kaur S, Spector H, Yacono K. Thyroid storm caused by a partial hydatidiform mole. *Thyroid.* 2008;18:479–81
 48. Gärtner R (1992) Post-Partum- Thyreoiditis – Definition, Häufigkeit und klinische Bedeutung. *Internist* 33: 100 – 102
 49. Muller AF, Drexhage HA, Berghout A. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocr Rev* 2001;22:605–30
 50. Thung SF, Funal EF, Grobman WA. The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 267:e261–267
 51. Dosiou C, Barnes J, Schwartz A, Negro R, Crapo L, Stagnaro-Green A. Cost-effectiveness of universal and risk-based screening for autoimmune thyroid disease in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97:1536–1546
 52. Bartáková J, Potluková E, Rogalewicz V, Fait T, Schöndorfová D, Telicka Z, Krátky J, Jiskra J. Screening for autoimmune thyroid disorders after spontaneous abortion is cost-saving and it improves the subsequent pregnancy rate. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2013; 13:217