



Schilddrüse und Schwangerschaft

Schilddrüsenhormonspielen in der Entwicklung des fetalen Gehirns, der Knochen sowie der weiteren intrauterinen Entwicklung eine entscheidende Rolle [1, 2]. Mögliche Komplikationen einer manifesten Hypo- als auch einer Hyperthyreose bestehen sowohl für die Mutter als auch für den heranwachsenden Fetus. Die Prävalenz einer **manifesten Hypothyreose** wird mit 0,3% angegeben. Für die Mutter besteht dabei ein erhöhtes Risiko von Hypertonie, Präeklampsie, erhöhtem Plazentagewicht sowie für den Fetus unter anderem ein erhöhtes Risiko für Kretinismus, reduziertes Geburtsgewicht und Spontanabort. Bei einer Prävalenz von 0,5% wird für die **manifeste Hyperthyreose** in der Schwangerschaft bei der Mutter ein erhöhtes Risiko für Herzversagen, Präeklampsie und Gestationsdiabetes sowie für den Fetus das Risiko einer Frühgeburt, niedrigen Geburtsgewichts sowie erhöhter frühkindlicher Mortalität beschrieben [3]. Schilddrüsenantikörper (TPO-Antikörper) sind bei 5–15% der Frauen im reproduktionsfähigen Alter nachweisbar.

Schilddrüse und geplante Schwangerschaft

Für die Fertilität der Mutter spielt die Schilddrüsenfunktion eine wichtige Rolle. So sollte bei unerfülltem Kinderwunsch trotz regelmässigen ungeschützten Geschlechtsverkehrs die Bestimmung des TSH (thyreoideastimulierendes Hormon)-Werts sowie für eine weiterführende Fragestellung auch schilddrüsenpezifischer Antikörper erfolgen. Aktuelle Arbeiten empfehlen eine Therapie mit Levothyroxin (LT₄) bei Vor-

liegen eines TSH-Werts von >4 mIU/l. Liegt der TSH-Wert zwischen 0,3 und 4 mIU/l und bestehen positive Schilddrüsenantikörper, sollte zumindest eine regelmässige Kontrolle des TSH-Werts (z. B. alle 4 Wochen) sowie bei Ansteigen über 4 mIU/l ein Substitutionsbeginn erfolgen [4]. Studien zeigen, dass die TSH-Werte bei Frauen mit unerklärter Infertilität deutlich häufiger >2,5 mIU/l liegen im Vergleich zu Paaren, bei denen ein schwerwiegender männlicher Faktor als Ursache diagnostiziert wurde [5]. In der Praxis wird daher die Indikation für L-Thyroxin oft grosszügiger gesehen und eine L-Thyroxin-Therapie bereits bei TSH-Werten >2,5 mIU/l initiiert. Für eine *Therapie* mit L-Thyroxin bei TSH-Werten zwischen 2,5 und 4 mIU/l, insbesondere bei Schilddrüsen- gesunden, existiert aktuell jedoch keine Evidenz. Auch bei positiven TPO-Antikörpern führte der Einsatz von LT₄ nicht zu einer Verbesserung des Ergebnisses einer In-vitro-Fertilisation [6].

Nicht immer scheint eine manifeste oder latente Hypothyreose daher allein ursächlich für den unerfüllten Kinderwunsch zu sein.

Bei einer bereits bestehenden LT₄-Therapie im Rahmen einer Hypothyreose ist bei bestehendem Kinderwunsch vor einer geplanten Schwangerschaft eine Kontrolle des TSH-Werts sinnvoll. Zudem ist die Kenntnis der Genese der Hypothyreose wichtig, da dies eine Abschätzung zulässt, ob eine Mehrproduktion von Schilddrüsenhormon in der Schwangerschaft durch eigenes funktionsfähiges Schilddrüsen- gewebe möglich sein wird. Ist kein funktionsfähiges Gewebe mehr vorhanden, sollte eine Optimierung des Schilddrüsen-

status auf niedrig normale TSH-Werte in jedem Falle vor der Konzeption erfolgen. Empfohlen ist eine Einstellung auf ein Ziel-TSH zwischen dem unteren Referenzwert und 2,5 mIU/l – was dem Referenzbereich im 1. Trimenon entspricht – sowie gegebenenfalls ein Abwarten der Konzeption bis Erreichen des angegebenen Bereichs [7]. Bei Frauen ohne funktionsfähige Restschilddrüse scheint ein TSH zwischen dem unteren Referenzwert und 1,2 mIU/l vorteilhaft zu sein [8]. Es empfiehlt sich hier zudem, auf die korrekte Einnahme der Substitution (1/2 h vor dem Frühstück oder abends 2–3 h nach der letzten Mahlzeit), mögliche Medikamenteninteraktionen bei der Resorption, insbesondere mit Eisenpräparaten, sowie die regelmässige Zufuhr hinzuweisen.

Frauen mit positiven TPO-Antikörpern weisen ein erhöhtes Risiko von Geburtskomplikationen auf, auch wenn eine Euthyreose vorliegt [9]. Eine aktuelle Studie, die den Effekt einer *präkonzeptionellen* Einnahme von L-Thyroxin bei Frauen mit Euthyreose, jedoch positiven TPO-Antikörpern untersuchte, konnte allerdings keinen positiven Effekt dieser prophylaktischen L-Thyroxin-Gabe feststellen [10]. Insgesamt ist daher die präkonzeptionelle Einnahme von L-Thyroxin bei euthyreoten Frauen mit positiven TPO-Antikörpern nicht empfohlen. Bei TPO-positiven Frauen, die zuvor wiederholt (>2) Aborte unerklärter Genese hatten, konnte in einer Studie jedoch ein positiver Effekt einer vorhandenen LT₄-Therapie auf die Lebendgeburtenrate nachgewiesen werden [11]. Diese Ergebnisse müssen jedoch in einer kontrollierten prospektiven Studie verifiziert werden.

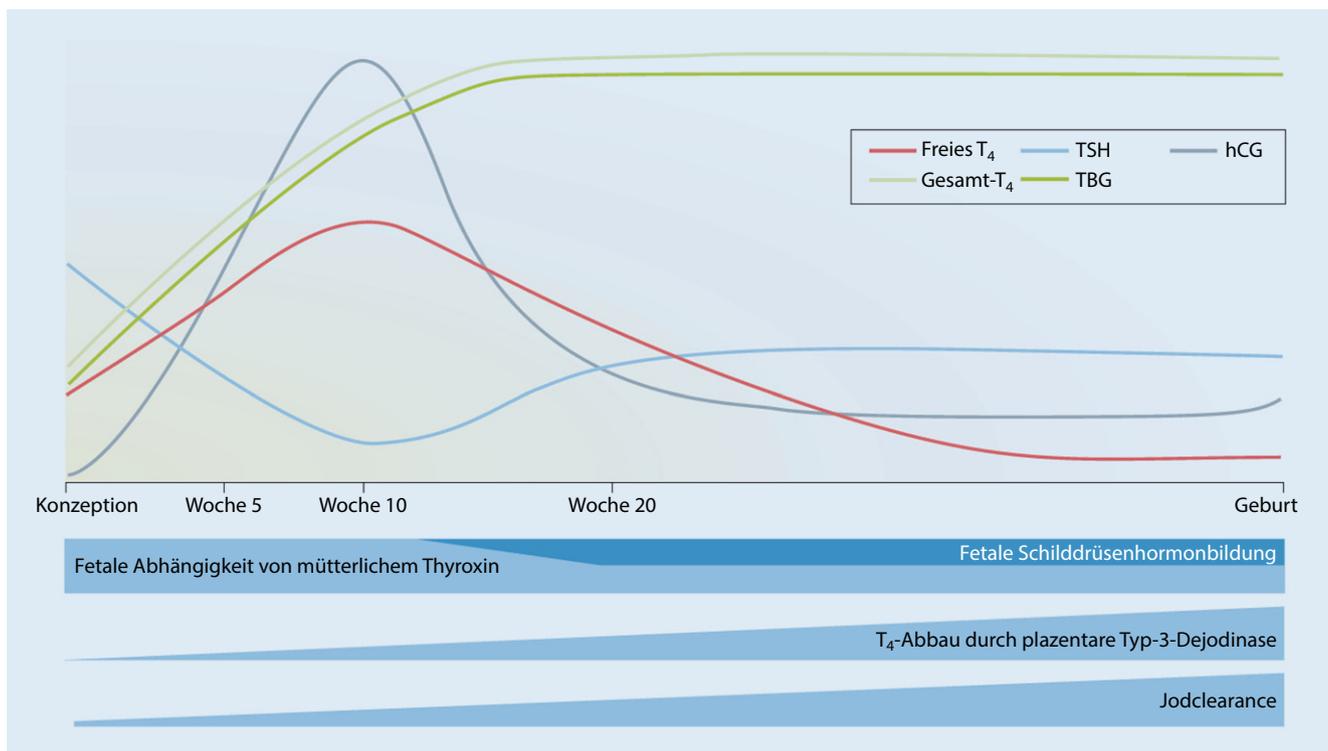


Abb. 1 ▲ Veränderungen der Schilddrüsenphysiologie während der Schwangerschaft. *TSH* Thyreoideastimulierendes Hormon, *TBG* Thyroxin-bindendes Globulin, *hCG* humanes Choriongonadotropin. (Übersetzt aus dem Englischen; Reprinted by permission from [17]. © 2017 Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature. Diese Abbildung fällt nicht unter die Creative Commons CC BY-Lizenz dieser Publikation.)

Die Gabe von Jodid 150 µg/Tag ist in der gesamten Schwangerschaft und Stillzeit zu empfehlen, solange keine *unbehandelte manifeste* Hyperthyreose vorliegt. Die – gelegentlich hinterfragte – Jodsupplementierung bei Frauen mit Autoimmunthyreoiditis (AIT) bzw. positiven TPO-Antikörpern in der Schwangerschaft und während der Stillzeit ist uneingeschränkt empfohlen und erforderlich wie bei Frauen ohne AIT. Optimalerweise sollte schon bei Kinderwunsch präkonzeptionell eine orale Supplementierung mit 100–150 µg/Tag Jodid begonnen und über Schwangerschaft und Stillzeit fortgeführt werden [12].

Um bereits präkonzeptionell die Voraussetzungen für eine komplikationslos verlaufende Schwangerschaft zu schaffen, sind zusammenfassend die frühe Detektion vorliegender Störungen der Schilddrüse sowie eine Einstellung der LT₄-Substitution im Zielbereich entscheidend.

Physiologische Schilddrüsenfunktion in der Schwangerschaft

Nach erfolgter Konzeption steigt die Konzentration des in der Plazenta produzierten β-Choriongonadotropins (β-hCG) an und erreicht zwischen der 8. SSW und 12. SSW ihren höchsten Stand. Ab der 15. SSW fällt das β-hCG wieder ab, bleibt relativ konstant auf einem niedrigeren Wert bis zur Geburt und kehrt dann auf den Normalwert wie vor der Schwangerschaft zurück.

Durch den Anstieg des β-hCG erfolgen ein Anstieg des freien T₄ (fT₄) sowie eine relative Erniedrigung der TSH-Konzentration im Blut der Mutter [13, 14]. Dies ist sinnvoll, da der Fetus in den ersten 12–14 Wochen vor Entwicklung der eigenen Schilddrüse über keine selbstständige Bildung von freien Schilddrüsenhormonen verfügt und auch keine Möglichkeit der Umwandlung von fT₄ in fT₃ besitzt. Bei schilddrüsengesunden Frauen erfolgt die Anpassung der Steuerungsfunktion, Jodaufnahme und Mehrpro-

duktion von Schilddrüsenhormon durch entsprechende Anpassung der Regelkreise [14].

Physiologischerweise kann im 3. Trimenon – nach im ersten Trimenon hochnormalen bzw. gering erhöhten fT₄-Werten – auch ein Abfall der fT₄-Serumkonzentration (0,6–1,2 ng/dl) beobachtet werden [13]. Bedingt ist dies v.a. durch eine vermehrte Aktivität der plazentaren Dejodinase Typ 2 (D2) und Typ 3 (D3). Aufgrund dieser Besonderheiten gelten trimesterspezifische Referenzbereiche für TSH, fT₃ und fT₄ [15]. ■ **Abb. 1** fasst die Veränderungen der Schilddrüsenphysiologie während der Schwangerschaft zusammen. In ■ **Tab. 1** sind trimesterspezifische Referenzbereiche für TSH, fT₃ und fT₄ aufgeführt [16].

In etwa 15 % der Fälle ist eine Erniedrigung des TSH-Werts bis unterhalb des unteren trimesterspezifischen Referenzbereichs festzustellen [18]. Eine TSH-Suppression und ggf. manifeste Hyperthyreose ist mit 66–73 % d.F. häufig vergesellschaftet mit einer Hyperemesis gravidarum [19, 20]. Der physiologische An-

stieg der Schilddrüsenfunktion, welcher abgesehen von der Hyperemesis meist ohne typische Symptome der Hyperthyreose (Palpitationen, vermehrtes Schwitzen, Nervosität, Exophthalmus bei Morbus Basedow) einhergeht, ist in den allermeisten Fällen innerhalb des 1. Trimenons bis Anfang des 2. Trimenons selbstlimitierend. Die sog. **transiente Gestationshyperthyreose** ist ein Syndrom der Frühschwangerschaft, definiert als übermässige Übelkeit und Erbrechen, Dehydratation, Ketonurie und Gewichtsverlust von > 5 % zwischen der 6. und 9. SSW. Das Ausmass der Hyperemesis korreliert mit der Höhe des hCG-Werts. Eine Therapie ist in der Regel nicht indiziert, insbesondere keine thyreostatische Therapie [21].

Differenzialdiagnostisch ist bei erhöhtem β -hCG eine Blasenmole oder Mehrlingsschwangerschaft möglich. Abzugrenzen hiervon sind manifeste Hyperthyreosen mit Krankheitswert, welche ggf. einer thyreostatischen Therapie bedürfen.

Messung der Schilddrüsenfunktion in der Schwangerschaft

Ein generelles TSH-Screening vor und in der Schwangerschaft wird aktuell aufgrund fehlender Evidenz nicht empfohlen. Zumindest bei Vorliegen von Risikofaktoren ist jedoch eine Bestimmung des Schilddrüsenstatus indiziert. Dabei sollte insbesondere in der Schwangerschaft neben dem TSH auch eine Messung des fT_4 erfolgen, wenn der TSH Wert > 4 mIU/l liegt. Da jedoch auch eine isolierte Hypothyroxinämie (TSH im trimesterspezifischen Referenzbereich, fT_4 jedoch < 2,5. Perzentile) einen Risikofaktor für Geburtskomplikationen darstellt, kann eine regelhafte fT_4 -Messung erwogen werden [9]. Bei TSH-Werten > 2,5 mIU/l ist die Messung von TPO-Antikörpern empfohlen. Bei TSH-Werten < 0,1 mIU/l sollen fT_3 , fT_4 sowie der TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) bestimmt werden.

Als Risikofaktoren für das Vorliegen einer Schilddrüsendysfunktion gelten eine Vorgeschichte mit Schilddrüsenfunktionsstörungen, klinische Beschwerden bei V.a. Funktionsstörung, das bekannte Vorliegen positiver schilddrüsen-spe-

J. Gynäkol. Endokrinol. CH 2021 · 24:82–92 <https://doi.org/10.1007/s41975-021-00196-x>
© Der/die Autor(en) 2021

J. Bojunga · L. Hofbauer

Schilddrüse und Schwangerschaft

Zusammenfassung

Die Schilddrüsenfunktion spielt eine wichtige Rolle nicht nur in der Entwicklung des Fetus, sondern bereits präkonzeptionell. Eine Kontrolle des TSH-Werts vor Schwangerschaftsbeginn ist insbesondere bei unerfülltem Kinderwunsch sowie bekannter Schilddrüsenhormonsubstitution sinnvoll, um einen möglicherweise bestehenden Substitutionsbedarf zu erkennen und entsprechend auszugleichen. Bei erfolgreicher Konzeption lässt sich ein typischer, trimenonspezifischer Verlauf der Schilddrüsenaktivität beobachten, welcher beeinflusst ist durch schwangerschaftsbedingte Hormonveränderungen. Physiologisch sind ein TSH-Abfall im 1. Trimenon, der selten in eine transiente Gestationshyperthyreose übergehen kann, sowie ein geringgradiger Abfall der fT_4 -Konzentration im 3. Trimenon. Abzugrenzen von physiologischen Veränderungen der Schilddrüsenhormonkonstellation in der Schwangerschaft sind die eine Behandlung erforderlich machende Hypo- und Hyperthyreose. Sowohl eine Schilddrüsenüber- als auch eine Schilddrüsenunterfunktion hat

potenziell schädigende Auswirkungen auf das Ungeborene. Eine therapiebedürftige Hypothyreose in der Schwangerschaft ist mit abhängig vom vorliegenden Antikörperstatus und sollte in Abhängigkeit vom TSH-Wert über die Schwangerschaft hinweg kontrolliert und angepasst werden. Eine weitere besondere Herausforderung besteht bei Notwendigkeit einer thyreostatischen Therapie, beispielsweise im Rahmen eines Morbus Basedow. Hier gilt es, aufgrund der Nebenwirkungsprofile zur Verfügung stehender Thyreostatika trimenonspezifische Medikamentenwechsel zu vollziehen. Der folgende Artikel soll anhand aktueller Daten einen Überblick über aktuelle schilddrüsenbezogene Therapie- und Diagnostikempfehlungen in der Schwangerschaft geben.

Schlüsselwörter

Gestationshyperthyreose · Hypothyreose · Schwangerschaft · Schilddrüsenhormone · Thyreostatika

Thyroïde et grossesse

Résumé

La fonction thyroïdienne joue un rôle important non seulement pour le développement du fœtus, mais aussi déjà avant la conception. Un contrôle du taux de TSH avant le début de la grossesse est judicieux notamment lors d'un désir d'enfant inassouvi et d'une substitution thyroïdienne en cours, car il permet de détecter un éventuel besoin de substitution et de compenser en conséquence. Si la conception a eu lieu, une évolution typique de l'activité thyroïdienne conformément au trimestre de la grossesse peut être observée, qui est influencée par les modifications hormonales dues à la grossesse. L'évolution physiologique consiste en une baisse du taux de TSH dans le 1^{er} trimestre, pouvant dans de rares cas entraîner une hyperthyroïdie gestationnelle transitoire, et en une baisse du taux de fT_4 dans le 3^e trimestre. Ces modifications physiologiques de la constellation hormonale thyroïdienne, dues à la grossesse, doivent être distinguées des cas d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie exigeant un traitement. L'hyperthyroïdie et

l'hypothyroïdie peuvent toutes deux avoir des effets nuisibles pour l'enfant à naître. Une hypothyroïdie exigeant un traitement chez la femme enceinte dépend entre autres du statut d'anticorps et doit être contrôlée et adaptée en fonction du taux de TSH tout au long de la grossesse. Une nécessité de traitement thyroïdienne, par exemple dans le cadre d'une maladie de Basedow, est un autre défi particulier. Il faut en ce cas procéder à des changements de médicaments en fonction du trimestre de la grossesse, avec prise en compte des profils d'effets indésirables des thyroïdiques disponibles. L'article suivant, s'appuyant sur les données actuelles, entend donner un aperçu des recommandations actuelles concernant le traitement et le diagnostic des problèmes thyroïdiens pendant la grossesse.

Mots clés

Hyperthyroïdie gestationnelle · Hypothyroïdie · Grossesse · Hormones thyroïdiennes · Thyroïdiques

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 1 Trimesterspezifische Referenzbereiche für TSH, ft_3 und ft_4 . (Aus [16]. © Georg Thieme Verlag KG. Diese Tabelle fällt nicht unter die Creative Commons CC BY-Lizenz dieser Publikation.)

Trimester	TSH [mIU/l] ^a	ft_4 [pg/ml] ^b	ft_3 [pg/ml] ^b
1	0,1–2,5	9,4–15,3	2,46–3,89
2	0,2–3,0	7,5–13,2	2,09–3,55
3	0,3–3,0	6,5–12,1	2,01–3,27

TSH thyreoidestimulierendes Hormon, ft_3 freies Trijodthyronin, ft_4 freies Tetrajodthyronin

^aATA(American Thyroid Association)-Empfehlungen 2011

^bAngaben für die von den Autoren aus [16] verwendete Methode

zifischer Antikörper, das Vorliegen anderer autoimmuner Erkrankungen (z. B. Typ-1-Diabetes, Morbus Addison), eine stattgehabte Strahlentherapie (insbesondere des Halses), rezidivierende Aborte oder Infertilität, Adipositas III^o sowie eine positive Familienanamnese [7]. Die folgenden Abschnitte sollen einen Überblick über aktuelle Empfehlungen und den derzeitigen Wissensstand bezüglich der Schilddrüsendiagnostik und therapiebedürftiger Konstellationen in der Schwangerschaft geben.

Bei TSH-Werten zwischen 0,1 und 2,5 mIU/l in der Frühschwangerschaft besteht ein regelrechter Schilddrüsenstatus und es ist keine weitere Diagnostik angebracht.

Hypothyreose in der Schwangerschaft

Während manifeste Hypothyreosen in der Schwangerschaft seltener sind, ist mit einer subklinischen Hypothyreose in 2–3% der Fälle zu rechnen. Bei Schwangeren mit einer TSH-Erhöpfung hatten nur 2,4% eine manifeste Hypothyreose, bei 97,5% hingegen lag eine subklinische Hypothyreose vor. Gefährdet sind insbesondere Frauen mit vorbestehender Erkrankung der Schilddrüse sowie positiven TPO-Antikörpern. Hier treten Anpassungsprobleme in der Weise gehäuft auf, dass es im Vergleich zu TPO-AK-negativen Frauen zu einem geringeren β -hCG-induzierten Anstieg des ft_4 kommt. **Abb. 2** veranschaulicht den

Unterschied im β -hCG-induzierten ft_4 -Anstieg zwischen TPO-AK-negativen und -positiven Schwangeren.

Daher ist empfohlen, dass bei bereits vorbestehender Schilddrüsenhormonsubstitution oder positiven TPO-Antikörpern eine Vorstellung – falls nicht bereits präkonzeptionell durchgeführt – spätestens nach Feststellen der Schwangerschaft (6.–8. SSW, positiver Schwangerschaftstest bzw. bei Ausbleiben der Regelblutung) erfolgt.

Bei Indikation zur Behandlung einer Hypothyreose in der Schwangerschaft wird ausschliesslich L-Thyroxin verwandt. LT_3 , T_3/T_4 -Kombinationspräparate sowie getrocknete Extrakte aus Schilddrüsen sind in der Schwangerschaft nicht indiziert und sollen nicht angewandt werden.

Aufgrund des in der Frühschwangerschaft erhöhten Bedarfs an freien Schilddrüsenhormonen besteht bei vorbekannter, bereits mit L-Thyroxin behandelter Hypothyreose die praktische Empfehlung der Erhöhung der Dosis um 20–50% in den ersten Wochen der Schwangerschaft, um den Mehrbedarf an Schilddrüsenhormonen auszugleichen. So können effektiv intrapartale Hypothyreosen vermieden werden [22]. Dies ist bei der relativ langen Halbwertszeit von LT_4 von ca. 7 Tagen einfach umzusetzen, z. B. durch Verdopplung der Dosis LT_4 an 2 Tagen pro Woche (z. B. montags und donnerstags; [7]). Auch hier ist jedoch die Genese der Hypothyreose zu beachten: Frauen nach Thyreoidektomie sowie ablativer Radiojodtherapie benötigen meist mehr zusätzliches L-Thyroxin als Frauen mit chronischer Autoimmunthyreoiditis [23].

Bei **TSH-Werten > 10 mIU/l** soll neben der Klärung der Ursache unmittelbar eine Therapie mit LT_4 begonnen werden. Insbesondere bei deutlich erhöhten TSH-Werten kann dies auch über 3–5 Tage mit 150 μ g/Tag, dann adaptiert an das KG erfolgen. Auch bei **TSH-Werten zwischen 4 und 6 mIU/l** ist eine LT_4 -Therapie empfohlen, auch wenn die Datenlage hierzu schlechter ist. Die Anfangsdosis liegt hier meist bei 50 μ g LT_4 .

Bei TSH-Werten zwischen 2,5 und 4 mIU/l ist das weitere Vorgehen abhängig vom TPO-Status.

Bei TSH-Werten zwischen 2,5 und 4 mIU/l und **negativen TPO-Antikörpern** gibt es keine Evidenz für eine Therapie mit LT_4 , die demnach auch nicht erfolgen soll.

Bei TSH-Werten zwischen 2,5 und 4 mIU/l und **positiven TPO-Antikörpern** kann eine Therapie mit LT_4 erwogen werden. Häufig sinnvoll ist jedoch eine Kontrolle des TSH innerhalb von 4 Wochen mit entsprechender erneuter Bewertung des Befunds. Bisher existieren auch aus Interventionsstudien keine Daten, die den Einsatz von LT_4 in dieser Indikation rechtfertigen. Die Gabe von LT_4 führte weder zu einer Verbesserung der kindlichen kognitiven Funktion und Entwicklung noch zu einer Reduktion der Abortrate oder Erhöhung der Geburtenrate.

Das Vorgehen ist in **Tab. 2** zusammengefasst.

Nach einer ersten Kontrolle der Schilddrüsenfunktion in der 6. bis 8. SSW sind weitere Kontrollen im Abstand von 4 bis 6 Wochen empfohlen. Die TSH-Werte sollten sich auch unter LT_4 -Behandlung im trimesterspezifischen Referenzbereich befinden. Nach der 20. SSW ist in der Regel keine weitere Kontrolle notwendig, da der Anpassungsprozess abgeschlossen ist und der Fetus zudem selbst in der Lage ist, Schilddrüsenhormon zu produzieren.

Eine weitere wichtige Frage besteht darin, ob eine Behandlung mit L-Thyroxin bei subklinischer Hypothyreose, die in der Schwangerschaft diagnostiziert wurde, einen positiven Effekt auf IQ und Entwicklung des Kindes hat.

Interventionsstudien hierzu konnten bisher keinen Effekt einer LT_4 -Behandlung bei subklinischer Hypothyreose der Mutter auf die Entwicklung des Kindes nachweisen [25–27]. Ein Kritikpunkt an diesen Studien ist der mit der 17. SSW jedoch relativ späte Beginn der LT_4 -Behandlung – ein Zeitpunkt, zu dem der Fetus bereits selbst Schilddrüsenhormon produzieren kann.

Aktuelle Studien befassen sich daher speziell mit dem Schwangerschaftszeitpunkt der mütterlichen Schilddrüsenfunktionstestung und sog. „Timing-Effekten“, um festzustellen, ob ein kritisches Zeitfenster für mögliche neurologische

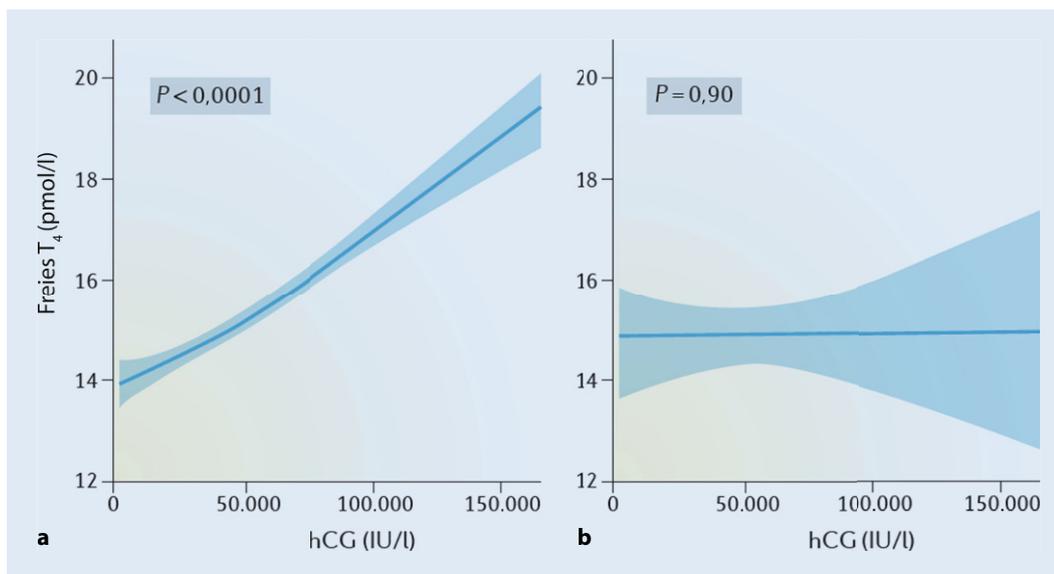


Abb. 2 ◀ Unterschied im β -hCG-induzierten fT_4 -Anstieg zwischen **a** TPO-AK-negativen und **b**-positiven Schwangeren. *hCG* Humanes Choriongonadotropin, *fT₄* freies Tetrajodthyronin, *TPO-AK* Antikörper gegen Thyreoperoxidase. (Übersetzt aus dem Englischen; Reprinted by permission from [17]. © 2017 Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature. Diese Abbildung fällt nicht unter die Creative Commons CC BY-Lizenz dieser Publikation.)

Effekte beim Kind besteht. Da der Fetus etwa ab der 12. SSW selbst zur Produktion von Schilddrüsenhormonen in der Lage ist, scheint eine Behandlung der Mutter ab der 17. SSW als relativ spät. Der Fetus scheint hingegen insbesondere vor der 14. Schwangerschaftswoche besonders anfällig für zerebrale Veränderungen durch einen suboptimalen Schilddrüsenstatus der Mutter zu sein. Bildmorphologische Untersuchungen von Kindern im Alter von ca. 10 Jahren mittels MRT deuten darauf hin, dass es eine umgekehrte U-förmige Assoziation gibt zwischen mütterlichem TSH und dem Gesamtvolumen der grauen Substanz des Kindes als auch dem Volumen der kortikalen grauen Substanz. Dieser Effekt zeigte sich am deutlichsten bei Schilddrüsenfunktionsstörungen in der 8. Schwangerschaftswoche. Nach etwa 14 Schwangerschaftswochen war das TSH nicht mehr mit der Gehirnmorphologie der Kinder assoziiert. Die mütterlichen fT_4 -Konzentrationen waren nach Anpassung des gesamten intrakraniellen Volumens nicht mit dem Gesamtvolumen der grauen Substanz des Kindes assoziiert [28]. Die Hauptlimitierung dieser Daten liegt allerdings in ihrem Beobachtungscharakter und den rein bildmorphologischen Daten. Interventionelle Studien werden erforderlich sein, um festzustellen, ob die Optimierung der mütterlichen Schilddrüsenfunktion durch Schilddrüsenhormonersatz oder

die Behandlung einer Hypothyreose die neurologische Entwicklung von Kindern positiv beeinflusst, wenn sie bereits im 1. Trimenon durchgeführt wurde.

Was in jedem Falle vermieden werden sollte, ist eine Überbehandlung mit LT_4 , da dies, wie in einer der randomisiert-kontrollierten Studien nachgewiesen, ebenfalls mit unerwünschten Effekten wie einem erhöhten Risiko für Autismus-Spektrum-Störungen sowie Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen einhergeht [26].

Bei bereits vor der Schwangerschaft therapierter Hypothyreose wird nach der Entbindung auf die Ausgangsdosis von LT_4 zurückgegangen. Bei in der Schwangerschaft neu diagnostizierter subklinischer Hypothyreose kann das LT_4 häufig nach der Schwangerschaft auch abgesetzt werden. Auch nach der Schwangerschaft sollten jedoch Frauen mit positiven TPO-Antikörpern und/oder Hypothyreose bzgl. ihrer Schilddrüsenfunktion überwacht werden.

Postpartal können zwei Krankheitsbilder unterschieden werden: die Postpartumthyreoiditis als De-novo-Immunerkrankung sowie eine Exazerbation einer vorbestehenden chronischen Autoimmunthyreoiditis. Die Postpartumthyreoiditis tritt in ca. 5% der Frauen meist innerhalb der ersten 6 Monate postpartal auf, bei Frauen mit anderen Autoimmunendokrinopathien wie

Typ-1-Diabetes jedoch mit bis zu 25% deutlich häufiger. Der Verlauf ist gekennzeichnet durch eine passagere Hyperthyreose, gefolgt von einer meist passageren Hypothyreose. Auch isolierte Funktionsstörungen kommen vor. Nach ca. 1 Jahr sind die meisten Frauen euthyreot, bis zu 10–20% bleiben jedoch hypothyreot [29]. Auch eine Exazerbation einer vorbestehenden, chronischen Autoimmunthyreoiditis mit Hyperthyreose ist möglich. In einer Studie trat dies bei bis zu 40% der Frauen mit vorbekannter AIT auf. Ein 4-fach höheres Risiko hatten dabei Frauen, die im ersten Schwangerschaftstrimester eine Euthyreose aufrechterhalten konnten und keine Dosisanpassung des LT_4 benötigten. Dies legt nahe, dass das Risiko mit der Menge an nicht betroffenem, noch intaktem Schilddrüsen Gewebe zusammenhängt [30]. Die postpartale Thyreoiditis verläuft selbstlimitierend, Thyreostatika sind aufgrund der Freisetzungshyperthyreose nicht sinnvoll. Das Hypothyreoserisiko ist in der Folge für die Frau etwas erhöht.

Eine einheitliche Empfehlung hinsichtlich der postpartalen Kontrollintervalle existiert nicht, innerhalb des ersten Jahres postpartal ist eine Kontrolle des Schilddrüsenstatus alle 3–4 Monate empfohlen [31]. Laborchemisch (negative TRAK) und sonographisch sollte ein Morbus Basedow ausgeschlossen

Tab. 2 Empfehlungen zur LT₄-Therapie in Abhängigkeit von TSH und TPO-Antikörpern. (Übersetzt aus dem Englischen. Mod. nach [24])

Schwangerschafts-Outcomes	Empfehlung	Pro	Kontra
<i>TPO-AK negativ</i>			
TSH > 10 mIU/l	LT ₄ -Therapie ist stark empfohlen	TSH > 10 IU/l kann als manifeste Hypothyreose gewertet werden	Geringe Evidenzqualität
TSH 4,0–10,0 mIU/l	LT ₄ -Therapie ist empfohlen	Ähnliches Risiko wie bei SCH und TPO-AK-Positivität, wenn TSH über 5–10 IU/l liegt	<ul style="list-style-type: none"> – Schwache Empfehlung – Geringe Evidenzqualität – Therapie sollte mit Bedacht erwogen werden, wenn Referenzbereiche nicht verfügbar sind
TSH 2,5–4,0 mIU/l	LT ₄ -Therapie sollte nicht angewendet werden	Niedrig dosiertes LT ₄ kann bei Frauen, die eine IVF oder ICSI erhalten, eingesetzt werden, um ein TSH < 2,5 IU/l zu erreichen	Die Evidenz ist unzureichend für die Feststellung, ob eine LT ₄ -Therapie die Fertilität bei TPO-AK-negativen euthyreoten Frauen verbessert
TSH < 2,5 mIU/l	LT ₄ -Therapie ist nicht empfohlen	Keine	<ul style="list-style-type: none"> – Starke Empfehlung gegen die Verwendung von LT₄ in dieser Situation – Potenzielle Risiken der iatrogenen Verwendung von Thyroxin in der Schwangerschaft: – Wachstumsretardierung – Hirnmorphologische Abweichungen bei Kindern
<i>TPO-AK positiv</i>			
TSH > 10 mIU/l	LT ₄ -Therapie ist stark empfohlen	Die Therapie der manifesten Hypothyreose senkt das Risiko von Schwangerschaftskomplikationen	Keine
TSH 4,0–10,0 mIU/l	LT ₄ -Therapie ist empfohlen	In dieser Gruppe senkt die Therapie das Risiko von Schwangerschaftskomplikationen und der Entwicklung einer manifesten Hypothyreose	Die LT ₄ -Therapie erfordert eine Überwachung, um eine Über-/Untertherapie zu vermeiden
TSH 2,5–4,0 mIU/l	LT ₄ -Therapie kann erwogen werden	Die Therapie sollte auf Patientinnen mit hohem Risiko von Schwangerschaftskomplikationen beschränkt werden, etwa bei Infertilität oder habituellen Aborten (schwache Evidenz für Frühgeburtlichkeit)	<ul style="list-style-type: none"> – Schwache Empfehlung – Hohes Risiko einer Übertherapie – Keine Evidenz für Wirksamkeit in Bezug auf: – Gestationsdiabetes – Hypertonische Störungen – Wachstumsretardierung
TSH < 2,5 mIU/l	LT ₄ -Therapie ist nicht empfohlen	Die Therapie sollte auf Patientinnen mit hohem Risiko von Schwangerschaftskomplikationen beschränkt werden, etwa bei Infertilität, ART oder habituellen Aborten. Zudem sollte über die Therapie von Fall zu Fall entschieden werden	Die Evidenz ist unzureichend für eine abschliessende Feststellung, ob eine LT ₄ -Therapie bei TPO-AK-positiven, euthyreoten Frauen die Fertilität verbessert oder das Risiko eines Aborts senkt

ART Verfahren der assistierten Reproduktion, ICSI intrazytoplasmatische Spermieninjektion, IVF In-vitro-Fertilisation, LT₄ Levothyroxin, SCH subklinische Hypothyreose, TPO-AK Antikörper gegen Thyreoperoxidase, TSH thyreostimulierendes Hormon

sein, der nach Immunrestitution postpartal ebenfalls gehäuft auftritt.

Hyperthyreose und Anwendung von Thyreostatika in der Schwangerschaft

Für eine Hyperthyreose in der Schwangerschaft bestehen verschiedene Ursachen. Von der zuvor beschriebenen physiologischen β -hCG-induzierten gesteigerten Schilddrüsenfunktion zu Schwangerschaftsbeginn muss eine manifeste Hyperthyreose mit Krankheitswert abgegrenzt werden (siehe [Tab. 3](#)). Letztere kann mit einer Prävalenz von 0,1–0,2% während der Schwangerschaft beobach-

tet werden und ist neben Ursachen wie fokalen autonomen Adenomen, Zerfallshyperthyreose oder iatrogenen Übersubstitution häufig verursacht durch einen Morbus Basedow (MB; [32]). Der MB geht einher mit einer erhöhten Produktion von meist stimulierenden TSH-Rezeptor-Antikörpern (TRAK) und einer damit verbundenen Zunahme der Schilddrüsenfunktion. Eine manifeste Hyperthyreose unabhängig von ihrer Genese geht mit einem erhöhten mütterlichen Risiko für Herzversagen sowie einem erhöhten fetalen Risiko für eine Frühgeburt, Wachstumsretardierung und Totgeburt einher [33].

Da eine Radiojodtherapie in der Schwangerschaft kontraindiziert ist und eine operative Entfernung der Schilddrüse in der Schwangerschaft nur im Ausnahmefall und dann, wenn möglich, nach Abschluss der Organogenese im 2. Trimenon erfolgen sollte, besteht die Therapie der Wahl aus Thyreostatika (ATD). Zur Verfügung stehen Thiamazol (MMI), dessen Prodrug Carbimazol (CMZ) und zuletzt Propylthiouracil (PTU). Neben den klassischen unerwünschten Wirkungen von MMI und CMZ, wie Agranulozytose und Leberfunktionsstörung, können diese insbesondere im ersten Trimester ggf. kumulativdosisabhängige Störungen in

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 3 Morbus Basedow vs. transiente Gestationshyperthyreose. (Übersetzt aus dem Englischen. Aus [34] nach [42], mit Genehmigung von Elsevier. Diese Tabelle fällt nicht unter die Creative Commons CC BY-Lizenz dieser Publikation.)

Eigenschaften von Morbus Basedow und Gestationshyperthyreose	
Morbus Basedow	Gestationshyperthyreose
TRAK positiv	TRAK negativ
Hohes T ₃ /T ₄ -Verhältnis	Niedriges T ₃ /T ₄ -Verhältnis
Okuläre Symptome und Struma	Hyperemesis und Mehrlingsschwangerschaften
Symptome vor Schwangerschaft	Keine Symptome vor Schwangerschaft
Autoimmunerkrankung in Familienanamnese	Keine Autoimmunerkrankung in Familienanamnese
Thyreostatikatherapie erforderlich	Thyreostatikatherapie nicht erforderlich
Verlauf unvorhersehbar	Gewöhnlich selbstlimitierend

TRAK TSH-Rezeptor-Antikörper, T₃ Trijodthyronin, T₄ Tetrajodthyronin

Tab. 4 Therapie der Hyperthyreose in der Schwangerschaft. (Übersetzt aus dem Englischen. Aus [34] nach [42], mit Genehmigung von Elsevier. Diese Tabelle fällt nicht unter die Creative Commons CC BY-Lizenz dieser Publikation.)

Zeitpunkt	Therapieoptionen
Vor der Schwangerschaft	Definitive Therapie erwägen Oder Gegenwärtig PTU: PTU fortsetzen Gegenwärtig MMI: Wechsel zu PTU oder MMI fortsetzen
Im ersten Trimester	Möglichkeit eines Absetzens von ATD erwägen Oder Gegenwärtig PTU: PTU fortsetzen Gegenwärtig MMI: Wechsel zu PTU
Nach dem ersten Trimester	Gegenwärtig PTU: PTU fortsetzen oder Wechsel zu MMI Gegenwärtig MMI: MMI fortsetzen

ATD „antithyroid drug“ (Thyreostatikum), MMI Thiamazol, PTU Propylthiouracil

der Embryogenese wie eine Aplasia cutis, ösophageale Atresie oder die Ausbildung einer Omphalozele begünstigen. Das ebenfalls zur Verfügung stehende PTU zeigt in verschiedenen Studien und Fallberichten unterschiedliche Risikoprofile auf. Neben einer japanischen Studie aus dem Jahr 2012, welche kein vermehrtes Auftreten von Fehlbildungen nach Exposition gegenüber PTU in der Frühschwangerschaft ergab, legen neuere dänische und koreanische Daten durchaus ein erhöhtes Risiko – wenn auch seltener und für weniger schwere Fehlbildungen – bei einem Einsatz von PTU in der Frühschwangerschaft nahe [35–37]. Unabhängig vom eingesetzten Medikament liegt das Zeitfenster mit dem höchsten Potenzial für spätere Fehlbildungen zwischen der 6. und 10. Schwangerschaftswoche [38].

Empfohlen ist daher aktuell aufgrund des Risikoprofils der Thyreostatika bei gegebener Indikation im ersten Trimenon eine Behandlung mit PTU, die zu Beginn des zweiten Trimenons auf Thi-

amazol umgestellt wird. Die Äquivalenzdosen von Thiamazol, Carbimazol und PTU betragen ca. 1:1,6:15. PTU muss aufgrund der HWZ 2- bis 3-mal pro Tag gegeben werden.

Besteht bereits vor der Schwangerschaft eine thyreostatische Therapie mit Thiamazol/Carbimazol, sollte diese spätestens bei Feststellung einer Schwangerschaft auf PTU umgestellt werden. Es gibt Hinweise darauf, dass eine Umstellung auf PTU bereits mehrere Wochen vor einer Konzeption erfolgen sollte, um die unerwünschten Wirkungen von MMI/CMZ (Carbimazol) zu vermeiden. In der Praxis ist dies jedoch oft nicht gut umsetzbar. Da PTU insbesondere nach dem 1. Trimester ein deutlich erhöhtes Risiko für ein fulminantes Leberversagen bis hin zu Lebertransplantation und tödlichem Ausgang für die Mutter besitzt (Lebertoxizität insgesamt von MMI 1,4% vs. 6,3% von PTU; schwere Lebertoxizität von MMI 0,08% vs. 0,68% von PTU [39]), ist ab dem 2. Trimester und abgeschlossener Orga-

nogenese ein erneuter Wechsel der Medikation zurück zu MMI/CMZ empfohlen, wie in **Tab. 4** zusammengefasst [40, 41]. Bei behandlungsbedürftiger Hyperthyreose erfolgt immer eine Monotherapie mit einem Thyreostatikum – bis auf eine sehr seltene Ausnahme (s. unten) erfolgt keine Kombination von ATD mit L-Thyroxin („block and replace“) in der Schwangerschaft. Ziel einer thyreostatischen Therapie in der Schwangerschaft ist auch nicht eine TSH-Normalisierung – diese tritt ohnehin nur mit einer deutlichen zeitlichen Latenz ein –, sondern das Erreichen von fT₄-Werten im oberen Referenzbereich.

Da dieses Vorgehen durchaus komplex und anspruchsvoll ist, ist ausreichende Erfahrung sowie eine enge Anbindung mit entsprechender Aufklärung thyreostatisch behandelter Frauen im gebärfähigen Alter von entscheidender Bedeutung.

Die Entscheidung, ob überhaupt eine thyreostatische Therapie erforderlich ist, sollte mit Feststellen der Schwangerschaft genau evaluiert werden. Hier müssen die aktuelle Krankheitsaktivität, Dosierung und Dauer der Einnahme der thyreostatischen Medikation, die aktuelle Schilddrüsenfunktion sowie bei Vorliegen eines MB auch der aktuelle TRAK-Wert miteinbezogen werden [42, 43].

Bei Vorliegen eines Morbus Basedow lassen sich Low-risk- und High-risk-Patientinnen bezogen auf die Rezidivgefahr nach Absetzen der ATD unterscheiden.

Bei unter geringen Dosen ATD bestehender Euthyreose – hier definiert als fT₄-Werte im oberen Referenzbereich – sowie entsprechend kleiner Struma ohne relevanten TRAK kann und sollte ein Aussetzen der thyreostatischen Therapie in der Schwangerschaft erwogen werden, da sich die Aktivität des Morbus Basedow bedingt durch die relative Immunsuppression in der Schwangerschaft bessern kann. Wichtig ist dann in jedem Fall eine regelmässige Kontrolle der mütterlichen Schilddrüsenfunktion zunächst mindestens alle 1–2 Wochen. Wichtig ist neben der laborchemischen Konstellation auch das klinische Befinden der Patientin. Bei Patientinnen, die diesem Profil nicht entsprechen, sollte die Therapie nach oben

aufgeführtem Schema zunächst auf PTU umgestellt werden.

Mit dem zweiten Trimester ist die fetale Schilddrüse in der Lage, die benötigte Menge an Schilddrüsenhormonen selbst zu produzieren. Klinisch relevant ist, dass der TRAK plazentagängig ist und beim Fetus eine Struma mit immunogener Hyperthyreose auslösen kann. Dies trifft auch auf Schwangere mit Z. n. Thyreoidektomie bei MB mit verbliebenen erhöhten TRAK-Werten zu. Diese Konstellation kann die einzige aktuelle Empfehlung einer Block-and-replace-Therapie, also der Kombination aus ATD und LT₄ mit dem Ziel einer mütterlichen Euthyreose, darstellen.

Als auffällig und mit erhöhtem Risiko einer neonatalen Hyperthyreose müssen TRAK-Werte grösser als das Dreifache der oberen Norm gelten [44]. In solchen Fällen sollte ein spezielles Monitoring des Fetus sowie auch des Neugeborenen auf Symptome der Hyperthyreose erfolgen, da der TRAK auch postpartal mehrere Wochen im kindlichen Blut verbleibt, bis er abgebaut wird. ATD hingegen sind innerhalb weniger Tage verstoffwechselt. Um dieses Risiko beurteilen zu können, wird eine Messung des TRAK im ersten Trimester, in der Mitte der Schwangerschaft (18.–22. SSW) sowie im dritten Trimester (30.–34. SSW, bei erhöhten TRAK-Werten im zweiten Trimester oder Einnahme von ATD) empfohlen [11, 43, 45].

Thyreostatika gehen auch in die Muttermilch über. Die Eltern sollten daher über den Nutzen des Stillens sowie mögliche Risiken durch die Aufnahme von Thyreostatika über die Muttermilch informiert werden. Durch eine Immunrekonstitution nach der Entbindung kann ein Morbus Basedow exazerbieren bzw. de novo auftreten (wichtig: Abgrenzung zur postpartalen Thyreoiditis, die nicht thyreostatisch behandelt wird). Kleine Studien mit Verwendung von Thiamazol bis 20 mg/Tag während der Stillzeit zeigten keinen nachweisbaren negativen Effekt auf die Entwicklung der Kinder [46]. Zum praktischen Vorgehen sollte die Thiamazoldosis in z. B. drei Einzeldosen aufgeteilt und jeweils nach dem Stillen eingenommen werden, um die Medikamentenkonzentration in der Mutter-

milch so niedrig wie möglich zu halten [47]. Eine Limitierung der Stillzeit auf 6 Monate sollte dann insgesamt erwogen werden. Es sollte jedoch bei ansonsten gesunden Müttern immer evaluiert werden, ob überhaupt eine thyreostatische Therapie und nicht eine ausschließlich symptomatische Therapie mit β -Blockern oder auch keine Therapie während der Stillzeit durchgeführt wird. L-Thyroxin geht in die Muttermilch über, ist jedoch selten geeignet, beim Neugeborenen eine Hyperthyreose auszulösen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Jörg Bojunga
Medizinische Klinik I, SP Endokrinologie,
Diabetologie, Ernährungsmedizin,
Universitätsklinikum Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main,
Deutschland
joerg.bojunga@kgu.de

Prof. Dr. med. Jörg Bojunga ist Leiter des Schwerpunkts Endokrinologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin und stellvertretender Klinikdirektor an der Medizinischen Klinik I der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt.

Dr. med. Ludwig Hofbauer ist Assistenzarzt in der Endokrinologie der Medizinischen Klinik I an der Johann Wolfgang Goethe-Universität.

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Bojunga und L. Hofbauer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Ma-

terials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Williams GR (2008) Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol* 20:784–794
2. Capelo LP et al (2008) Deiodinase-mediated thyroid hormone inactivation minimizes thyroid hormone signaling in the early development of fetal skeleton. *Bone* 43:921–930
3. Stagnaro-Green A (2011) Overt hyperthyroidism and hypothyroidism during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 54:478–487
4. Unuane D, Velkeniers B (2020) Impact of thyroid disease on fertility and assisted conception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 34:101378
5. Jokar TO, Fourman LT, Lee H, Mentzinger K, Fazeli PK (2018) Higher TSH levels within the normal range are associated with unexplained infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 103:632–639
6. Wang H et al (2017) Effect of Levothyroxine on miscarriage among women with normal thyroid function and thyroid autoimmunity undergoing in vitro fertilization and embryo transfer: a randomized clinical trial. *JAMA* 318:2190–2198
7. Okosieme OE, Khan I, Taylor PN (2018) Preconception management of thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol* 89:269–279
8. Abalovich M et al (2010) The relationship of preconception thyrotropin levels to requirements for increasing the levothyroxine dose during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *Thyroid* 20:1175–1178
9. Korevaar TIM et al (2019) Association of thyroid function test abnormalities and thyroid autoimmunity with preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 322:632–641
10. Dhillon-Smith RK et al (2019) Levothyroxine in women with thyroid peroxidase antibodies before conception. *N Engl J Med* 380:1316–1325
11. Bliddal S et al (2019) Thyroid peroxidase antibodies and prospective live birth rate: a cohort study of women with recurrent pregnancy loss. *Thyroid* 29:1465–1474
12. Jod, Folat/Folsäure und Schwangerschaft – Ratschläge für die ärztliche Praxis. www.bfr.bund.de. Zugegriffen: 15 Dez 2020
13. Weeke J et al (1982) A longitudinal study of serum TSH, and total and free iodothyronines during normal pregnancy. *Acta Endocrinol* 101:531–537
14. Glinoe D (1997) The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 18:404–433
15. Stricker Retal (2007) Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *Eur J Endocrinol* 157:509–514
16. Barthel A, Keck C, Janssen OE, Bornstein SR, Benker G (2012) Schilddrüse und Schwangerschaft: Aktuelle Entwicklungen zur leitliniengerechten Diagnostik und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 137:171–174
17. Korevaar TIM, Medici M, Visser TJ, Peeters RP (2017) Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. *Nat Rev Endocrinol* 13:610–622

18. Soldin OP et al (2004) Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: trends and associations across trimesters in iodine sufficiency. *Thyroid* 14:1084–1090
19. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH (1992) Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. *Am J Obstet Gynecol* 167:648–652
20. Bouillon R et al (1982) Thyroid function in patients with hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 143:922–926
21. Iijima S (2020) Pitfalls in the assessment of gestational transient thyrotoxicosis. *Gynecol Endocrinol* 36:662–667
22. Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK (2010) Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. *J Clin Endocrinol Metab* 95:3234–3241
23. Verga U et al (2009) Adjustment of L-T4 substitutive therapy in pregnant women with subclinical, overt or post-ablative hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 70:798–802
24. Velasco I, Taylor P (2018) Identifying and treating subclinical thyroid dysfunction in pregnancy: emerging controversies. *Eur J Endocrinol* 178:D1–D12
25. Casey BM et al (2017) Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy. *N Engl J Med* 376:815–825
26. Hales C et al (2020) Controlled antenatal thyroid screening II: effect of treating maternal suboptimal thyroid function on child behavior. *J Clin Endocrinol Metab*. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz098>
27. Hales C et al (2018) Controlled antenatal thyroid screening II: effect of treating maternal suboptimal thyroid function on child cognition. *J Clin Endocrinol Metab* 103:1583–1591
28. Jansen TA et al (2019) Maternal thyroid function during pregnancy and child brain morphology: a time window-specific analysis of a prospective cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7:629–637
29. Stagnaro-Green A (2012) Approach to the patient with postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 97:334–342
30. Moleti M et al (2020) Postpartum thyroiditis in women with euthyroid and hypothyroid Hashimoto's Thyroiditis antedating pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa197>
31. Li N et al (2020) Postpartum follow-up of patients with subclinical hypothyroidism during pregnancy. *Thyroid*. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0714>
32. Cooper DS, Laurberg P (2013) Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol* 1:238–249
33. Casey BM, Leveno KJ (2006) Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 108:1283–1292
34. Andersen SL, Knøsgaard L (2020) Management of thyrotoxicosis during pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 34:101414
35. Yoshihara A et al (2012) Treatment of graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation. *J Clin Endocrinol Metab* 97:2396–2403
36. Andersen SL, Olsen J, Sen Wu CS, Laurberg P (2013) Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab* 98:4373–4381
37. Seo GH, Kim TH, Chung JH (2018) Antithyroid drugs and congenital malformations a nationwide Korean cohort study. *Ann Intern Med* 168:405–413
38. Laurberg P, Andersen SL (2014) Antithyroid drug use in early pregnancy and birth defects: time windows of relative safety and high risk? *Eur J Endocrinol*. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0135>
39. Andersen SL, Andersen S (2020) Antithyroid drugs and birth defects. *Thyroid Res*. <https://doi.org/10.1186/s13044-020-00085-8>
40. Cooper DS, Rivkees SA (2009) Putting propylthiouracil in perspective. *J Clin Endocrinol Metab* 94:1881–1882
41. Andersen SL, Knøsgaard L, Olsen J, Vestergaard P, Andersen S (2019) Maternal thyroid function, use of antithyroid drugs in early pregnancy, and birth defects. *J Clin Endocrinol Metab* 104:6040–6048
42. Ross DS et al (2016) 2016 American thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 26:1343–1421
43. Alexander EK et al (2017) 2017 guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 27:315–389
44. van Dijk MM, Smits IH, Fliers E, Bisschop PH (2018) Maternal thyrotropin receptor antibody concentration and the risk of fetal and neonatal thyrotoxicosis: a systematic review. *Thyroid* 28:257–264
45. Morreale de Escobar G, Jesús Obregón M, Escobar del Rey F (2000) Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal Hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab* 85:3975–3987
46. Azizi F, Khoshniat M, Bahrainian M, Hedayati M (2000) Thyroid function and intellectual development of infants nursed by mothers taking methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 85:3233–3238
47. Hudzik B, Zubelewicz-Szkodzinska B (2016) Antithyroid drugs during breastfeeding. *Clin Endocrinol* 85:827–830

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Hier steht eine Anzeige.