

Überwachung, Screening, Therapie

Veränderungen der Schilddrüse in der Schwangerschaft

Schilddrüsenadaptation während einer normalen Schwangerschaft: Um die erhöhten Stoffwechselbedürfnisse während einer Schwangerschaft zu erfüllen, gibt es Veränderungen in der Schilddrüsenphysiologie, die sich im Verlaufe einer Schwangerschaft in veränderten Schilddrüsenfunktionstests reflektieren (1).

Die wesentlichen Veränderungen der Schilddrüsenparameter sind ein Anstieg der Serum-Thyroxin-bindenden-Globulin-Konzentration (TBG) und die Förderung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) durch humanes Chorion-Gonadotropin (hCG).

TBG

Während der Schwangerschaft steigt die Serumkonzentration des TBG fast um das 2-fache, weil Östrogen das TBG und den TBG-Sialylierungsgrad erhöht, welches zu einer verminderten Clearance von TBG führt (2). Um eine ausreichend freie Schilddrüsenhormonkonzentration in diesem Zeitraum zu erhalten, müssen die Thyroxin-(T4) und die Trijodthyronin-Produktion (T3) durch die Schilddrüse erhöht werden. Die T4- und T3-Konzentrationen steigen während der ersten Hälfte der Schwangerschaft an, erreichen ein Plateau um die 20. Schwangerschaftswoche, ein Zeitpunkt, zu dem ein neuer Gleichgewichtszustand erreicht wird und die Gesamtproduktion der Schilddrüsenhormone derjenigen vor der Schwangerschaft entspricht. So führt der TBG-Überschuss zu einer Erhöhung der Serum-Gesamt-Thyroxin- und -Trijodthyronin-Konzentration.

Bis zu 12. SSW wird der Fetus ausschliesslich über die maternale Thyroxinproduktion transplacental versorgt, dann wird die fetale Hypothalamus-Hypophysen- Schilddrüsenachse aktiviert, Jod wird von der fetalen Schilddrüse gespeichert und ab 20. SSW werden fetales TSH und T3 und T4 zunehmend sezerniert (20).

hCG und Schilddrüsenfunktion

Humanes Choriongonadotropin (hCG) ist eine zur Familie der Glykoproteinen gehörendes Hormon, wie das Thyreotropin (TSH). Es besteht aus einer gemeinsamen alpha-Untereinheit und einer beta-Untereinheit. Es gibt jedoch eine beträchtliche Homologie zwischen den beta-Untereinheiten von hCG und TSH. Als Folge hat hCG eine schwach schilddrüsenstimulierende Aktivität (3).

Die hCG-Konzentration steigt bald nach der Befruchtung an und bildet einen Peak bei 10 bis 12 Wochen. Während des Peaks erhöhen sich Gesamt-Serum-T4 und -T3-Konzentrationen. Serum-freies T4 und T3-Konzentrationen erhöhen sich leicht, bleiben in der Regel jedoch im Normbereich, und die Serum-TSH-Konzentration wird entsprechend reduziert (3).

In 10 bis 20 Prozent der gesunden Frauen sind die TSH Konzentrationen vorübergehend niedrig oder selten kaum nachweis-



Prof. Dr. med. Irene Hösl
Basel

bar (5–7). In einem Bericht von 63 Frauen mit extrem hohen hCG-Konzentrationen (>200 000 IU/L) war TSH <0,2 microU/ml in 67 Prozent der Proben und freies T4 war über 1,8 ng/dl in 32 Prozent der Proben. Alle Frauen, deren hCG grösser als 400 000 IU/l war, hatten eine erniedrigte TSH -Konzentration (8).

Oft ist diese eine vorübergehend respektive mild ausgeprägte Hyperthyreose. Es ist nicht bekannt, ob durch diese Aktivität von hCG die Mutter oder Fetus profitieren. Später in der Schwangerschaft, wenn die hCG-Sekretion sinkt, sinken Serum-freies T4 und T3-Konzentrationen und die Serum-TSH-Konzentration steigt leicht an, bleibt jedoch im Normbereich.

Trimester-spezifische Referenzbereiche

Aufgrund der Veränderungen in der Schilddrüsenphysiologie während der Schwangerschaft, empfehlen die Guidelines der American Thyroid Association (ATA) für die Diagnose und Behandlung von Schilddrüsenenerkrankungen in der Schwangerschaft und Wochenbett Trimester-spezifische Referenzbereiche sowohl für das TSH als auch für das freie T4 (9).

In mehreren Studien wurde gezeigt, dass die untere Grenze des Referenzbereiches für TSH bei gesunden Schwangeren im ersten Trimenon von 0,03 bis 0,1 mU/L reichten (10–14). In einer der grössten bevölkerungsbezogenen Studie mit >13 000 schwangeren Frauen war der Referenzbereich (2,5 bis 97,5 Perzentile) für TSH im ersten Trimester 0,08 bis 2,99 mU/L (10,13), so dass die folgenden Referenzbereiche für TSH empfohlen werden (Tab. 1):

Jod-Bedarf

Der Jod-Bedarf ist in der Schwangerschaft aufgrund der Zunahme der mütterlichen T4 Produktion, um den mütterlichen euthyreoten Zustand auch aufgrund der erhöhten renalen Jod-Clearance zu erhalten, generell gesteigert. Schwerer, mütterlicher Jodmangel während der Schwangerschaft führt zu einer Verringerung der mütterlichen

TAB. 1 Referenzbereiche für TSH	
Erstes Trimester:	0,1 – 2,5 mU/L
Zweites Trimester:	0,2 – 3,0 mU/L
Drittes Trimester:	0,3 – 3,0 mU/L

Thyroxin-Produktion, zu einem mangelhaften plazentaren Transfer des mütterlichen Thyroxins und einer Beeinträchtigung der fetalen neurologischen Entwicklung. Auch deutlich übermässige Jodzufuhr kann schädlich sein, da es zur fetalen Hypothyreose und Struma führen kann. Verschiedene Mechanismen sind an der Aufrechterhaltung der Schilddrüsenhormon-Sekretion beteiligt. Das Natrium-Iodid-Symporter System trägt am meisten zu dieser Stabilität bei. Mit einem Jodüberschuss wird der Transport von Iodid in die Zellen der Schilddrüse gedrosselt. Noch bevor das Jod-Symporter System reagiert, blockiert paradoxerweise das Jod-Überangebot die zweite Stufe der Hormonsynthese: die Organifizierung von Iodid. Dieser sogenannte Wolff-Chaikoff –Effekt verhindert, dass die Schilddrüse grosse Mengen von Schilddrüsenhormonen synthetisiert. Der Block hält nicht lange, denn nach einer Weile wird der Natrium-Iodid-Symporter heruntergefahren und die normale Aktivität der Schilddrüse kehrt zurück. Doch in einigen Fällen, z.B. bei Neugeborenen und Föten, bei einigen Patienten mit chronisch-systemischen Erkrankungen, euthyreoten Patienten mit Autoimmun-Thyreoiditis und Morbus Basedow, die zuvor mit Radioimmuntherapie oder Thyreostatika behandelt wurden, verfehlt der Natrium-Iodid -Symporter die Downregulation. Die intrazelluläre Konzentration von Iodid bleibt hoch. Hypothyreose ist die Folge. Die Hypothyreose ist meist vorübergehend und die Schilddrüsenfunktion wieder normal in einigen Wochen nach dem Jodidentzug. Die Patienten, die eine vorübergehende Jod-induzierte Hypothyreose entwickeln, müssen langfristig kontrolliert werden, denn eine persistierende Hypothyreose kann daraus entstehen. Aufgrund der hypothyreoten Lage in der Schilddrüse kommt es vermehrt zur Ausschüttung von Wachstumsfaktoren, die eine Vermehrung der Thyreozyten (Hyperplasie) bewirken. Durch die gesteigerte Bildung von TSH werden die Thyreozyten zusätzlich zum Wachstum (Hypertrophie) angeregt. Hyperplasie und Hypertrophie verursachen eine Volumenzunahme der Schilddrüse, wodurch die Synthese von T3 und T4 gesteigert und so deren Konzentration im Blut normalisiert werden kann (euthyreote Struma). Ist die Schilddrüse trotz dieser Vergrösserung nicht in der Lage, genügend T3 und T4 zu bilden, um deren Blutkonzentration zu normalisieren, bildet sich eine hypothyreote Struma. Wird unabhängig von TSH zu viel T3 und T4 gebildet, entsteht eine hyperthyreote Struma.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfiehlt 250 Mikrogramm Jod täglich während der Schwangerschaft und Stillzeit. In der Schweiz wird seit 1920 Speisesalz mit Jod auf freiwilliger Basis angereichert. Im Januar 2014 wurde auf Empfehlung der EEK der Jodgehalt von 20 auf 25 mg/kg Salz erneut erhöht, da sich der Jodstatus in den letzten Jahren deutlich verschlechtert hatte (56). Da schwangere Frauen in der Schweiz insgesamt über eine ausreichende Jodversorgung verfügen, benötigen gesunde Frauen mit einer typischen Schweizer Ernährungsweise während der Schwangerschaft keine Jodsupplemente. Für schwangere Frauen, die eine geringe Jodzufuhr haben, weil sie kein jodiertes Salz verwenden, wird ein pränatales Supplement mit 150–200 µg Jod pro Tag empfohlen. Die tolerierbare Aufnahmemenge für Jod, die von europäischen und US-amerikanischen Fachausschüssen festgelegt wurde, reicht von 600 bis 1100 Mikrogramm täglich für Erwachsene und schwangere Frauen (> 19 Jahre alt).

Screening

Das universelle Screening von asymptomatischen Schwangeren zum Ausschluss einer Hypothyreose während des ersten Trimes-

ters ist umstritten. Die meisten Fachgesellschaften, darunter die ATA, der Endocrine Society und das American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) empfehlen das gezielte Auffinden einer Hypothyreose eher als das universelle Screening (9, 42–44) aufgrund der unzureichenden Evidenz für ein universelles TSH-Screening im ersten Trimester. Die ATA empfiehlt die Messung des Serum-TSH in der Schwangerschaft, wenn Patientinnen symptomatisch sind, aus einem Jodmangelgebiet kommen, in der Familien- oder persönlichen Anamnese Erkrankungen der Schilddrüse, Schilddrüsen-Peroxidase-Antikörper (TPO-Antikörper) und oder Typ-1-Diabetes haben. Ebenso wichtig ist eine Frühgeburt oder Fehlgeburt in der persönlichen Anamnese, eine Radiotherapie im Bereich der Schilddrüse, morbider Adipositas (BMI ≥ 40 kg/m²), Sterilität in der Anamnese und ein Alter > 30 Jahre (9). Bei Frauen, die diese Screening-Kriterien erfüllen, wird empfohlen das Serum-TSH während des ersten Trimesters zu messen. Wenn das Serum-TSH normal ist, wird keine weitere Prüfung durchgeführt. Liegt das TSH > 2,5 mU/L, sollte das freie T4 gemessen werden, um den Grad der Hypothyreose zu bestimmen.

Schilddrüse und Autoimmunerkrankungen

Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse sind häufig mit weiteren Autoimmunerkrankungen assoziiert. Die Empfänglichkeit für Autoimmunerkrankungen wird durch genetische Faktoren und Umwelteinflüsse bestimmt. Etwa 70% der Disposition zur Ausbildung von Schilddrüsen-Autoantikörpern scheinen genetisch bedingt zu sein. Vier Gruppen von Genen werden mit Autoimmunerkrankungen in Verbindung gebracht: Gene für HLA (Haupthistokompatibilitätskomplex oder MHC), T-Zell-Reaktionen, andere Immunantworten und Gewebeautoantigene. Hashimoto-Thyreoiditis und Morbus Basedow treten oft familiär gehäuft auf. Die wichtigsten der Gene, die mit mehreren Autoimmunerkrankungen assoziiert sind, regulieren die T-Zell-Aktivierung. Z.B. ist CTLA-4 offenbar für etwa 25% des Morbus-Basedow-Risikos verantwortlich. Die für Morbus Basedow verantwortlichen Polymorphismen erhöhen zudem auch die Neigung zu Hashimoto-Thyreoiditis, Typ-1-Diabetes, Nebennierenrindeninsuffizienz und viele weitere Autoimmunerkrankungen (62).

Hyperthyreose

Eine eindeutige Hyperthyreose (TSH unterdrückt, erhöhte freie T4 und/oder T3) ist relativ selten in der Schwangerschaft. Sie kann bei 0,1 bis 0,4 Prozent aller Schwangerschaften auftreten (24). Klinische Zeichen sind u.a. Herzklopfen, Wärmeunverträglichkeit, Belastungsdyspnoe und gesteigerte Ermüdung. Morbus Basedow und hCG-vermittelte Hyperthyreose sind die häufigsten Ursachen einer Hyperthyreose. Morbus Basedow hat in den späteren Stadien der Schwangerschaft meist einen weniger schweren Verlauf aufgrund einer Verringerung der TSH-Rezeptor- Antikörper-Konzentrationen (TRAK). Bei ca. 1–5% der Neugeborenen kann sich ein neonataler Morbus Basedow entwickeln, verursacht durch die transplacentäre Passage der TRAK. Je höher die TRAK Konzentration, desto höher ist das neonatale Risiko. Deshalb sollten bei Schwangeren mit Morbus Basedow zwischen der 28. und 32. SSW die TRAK bestimmt werden (50). Die Therapie des Morbus Basedow besteht bevorzugt in der kontrollierten Gabe von Propylthiouracil, einem Thionamid, bei dem keine teratogene Eigenschaften nachgewiesen wurden. Es tritt jedoch transplacentär zum Feten

über und kann selten zu einem fetalen Hypothyreoidismus führen. Regelmässige sonographische Kontrollen umfassen die fetale Herzfrequenz, den Wachstumsverlauf und den Ausschluss einer fetalen Struma. Radiojod ist in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Eine HCG -vermittelte Hyperthyreose kann vorübergehend in der ersten Hälfte der Schwangerschaft auftreten und ist in der Regel milder als Morbus Basedow.

Eine thyreotoxische Krise ist eine sehr seltene, geburtshilfliche Notfallsituation, die sich in Fieber, Tachykardie, Diarrhoe, Krampfanfällen und Schocksymptomen äussert. Wehen, Infektionen oder Präeklampsie können auslösende Faktoren sein.

Mögliche Komplikationen in der Schwangerschaft, welche durch nicht behandelte Hyperthyreose (meist wegen Morbus Basedow) assoziiert sind, sind nachfolgend aufgelistet (25,26) (Tab. 2).

TAB. 2 Komplikationen bei Hyperthyreose		
Fetal:	Maternal:	Neonatal:
Spontanabort	Präeklampsie	Hyperthyreose
Frühgeburt	Herzinsuffizienz	
Totgeburt	Gestationsdiabetes	
Wachstumsrestriktion	Thyreotoxische Krise	
	Vorzeitige Placentallösung	

Hashimoto-Thyreoiditis

Die häufigste Ursache für eine manifeste Hypothyreose ist die Hashimoto Thyreoiditis, eine chronische autoimmune lymphozytische Thyreoiditis, bei der neben erhöhten TSH und erniedrigten T4 werten in 90% Thyreoid-Peroxidase-Antikörper (TPO-Antikörper), Thyroglobulin Antikörper in 20–50% und eine Struma nachgewiesen werden. Seltener sind eine subakute virale Thyreoiditis oder ein Jodmangel dafür verantwortlich. Eine hypothalamisch bedingte Hypothyreose kann beim Sheehan Syndrom, verursacht durch eine schwere postpartale Blutung, ausgelöst werden. Insgesamt treten Hypothyreosen bei 0,1 bis 1% aller Schwangeren auf (55). Die klinischen Symptome ähneln stark schwangerschaftstypischen Beschwerden wie Müdigkeit, Haarverlust, Schlafstörungen oder Muskelkrämpfe. Der Erfolg der Levothyroxintherapie wird durch die TSH Spiegel kontrolliert. Eine gleichzeitige Einnahme von Eisensulfat sollte vermieden werden, da sonst die Absorption des Thyroxins reduziert ist. Eine un- oder ungenügend behandelte Hypothyreose führt zu den aufgeführten Komplikationen (Tab. 3).

TAB. 3 Komplikationen bei manifester und subklinischer Hypothyreose (51)		
Komplikationen	Manifeste Hypothyreose N = 39, (%)	Subklinische Hypothyreose N=57, (%)
Präeklampsie, Schwangerschafts-induzierte Hypertonie	12 (31)	9(16)
Vorzeitige Placentallösung	3 (8)	0
Postpartale Hämorrhagie	4 (10)	1 (2)
Kardiale Dysfunktion	1 (3)	1 (2)
Wachstumsrestriktion	10 (26)	6 (11)
Intrauteriner Fruchttod	3 (8)	–
Spontanaborte	ja	fraglich
Kretinismus	ja	nein
Intrauteriner Fruchttod	ja	nein

Subklinische Hypothyreose

Die subklinische Hypothyreose zeigt eine TSH Erhöhung und ein normal freies T4, während die manifeste Hypothyreose eine TSH Erhöhung und eine Verminderung des freien T4 zeigt. Eine subklinische Hypothyreose ist weit häufiger als eine manifeste Hypothyreose. Das Risiko von Komplikationen während der Schwangerschaft ist niedriger als bei der manifesten Hypothyreose. In einigen Studien wurde gezeigt, dass Frauen mit subklinischer Hypothyreose auch ein erhöhtes Risiko für eine Präeklampsie, Frühgeburt oder Abort haben (29,33,35). Es ist ungewiss, ob die Kinder von Frauen mit subklinischer Hypothyreose ein Risiko für neuropsychologische Beeinträchtigungen haben (42,45).

Neurokognitive Entwicklung von Kindern hypothyreoter Mütter

Jodmangel führt zu neurokognitiven Defiziten und im Fall von schwerem Jodmangel zu Mikrocephalie (63,64). Der erste Bericht über eine mögliche Assoziation zwischen Schilddrüsenerkrankung und mentaler Retardierung stammt aus der Schweiz, einem damals ausgesprochenen Jodmangelgebiet (54). In Regionen mit suffizienter Jodversorgung wurden bei Kindern von Müttern mit subklinischer Hypothyreose oder isolierter Hypothyroxinämie diskrete Auswirkungen auf die Neurokognition im Vergleich zu Kontrollgruppen festgestellt (38,65,66). Eine Studie zeigte eine IQ-Ver-

minderung innerhalb der Norm von 107 auf 100 Punkte wenn man Kinder euthyreoter Mütter mit Kindern von Müttern mit subklinischer Hypothyreose ohne Behandlung während der ganzen Schwangerschaft verglich (38). Eine randomisiert kontrollierte Studie mit oder ohne Behandlung von Schwangeren mit milder subklinischer Hypothyreose zeigte aber keinen Unterschied im IQ der Kinder im Alter von 3 Jahren (IQ 100 vs. 99.2 Punkte) (67). Erniedrigte mütterliche Thyroxinspiegel sind ebenfalls mit leichter Entwicklungsretardierung assoziiert (65,66). Andererseits gibt es mehrere aktuelle Fallberichte von Müttern mit schwerer Hypothyreose, die von der 6.–16. SSW behandelt wurden, deren Kinder einen normalen IQ erreichten, ohne Unterschied zu den nicht exponierten Geschwistern (68,69). Somit sind Prognosen im Einzelfall sehr schwierig zu stellen. Dies ist in der Beratung von betroffenen Schwangeren zu berücksichtigen.

Zusammenfassend besteht klare Evidenz bezüglich Auswirkungen von Jodmangel und Jodsubstitution auf die neurokognitive Entwicklung des Kindes. Es ist aber zur Zeit unklar, ob eine Behandlung von milder subklinischer Hypothyreose der Schwangeren einen protektiven Effekt auf die cerebrale Entwicklung des Foeten hat (67). Eine weitere grossangelegte randomisierte kontrollierte Studie der Behandlung der subklinischen Hypothyreose während der Schwangerschaft steht vor dem Abschluss, Resultate sind 2015 zu erwarten (70).

TPO Antikörper und euthyreotische Werte

Es ist in einigen Fällen beschrieben worden, dass euthyreote Frauen mit hohen Thyreoid-Peroxidase-Antikörpern (TPO-Antikörpern) ein erhöhtes Risiko für Infertilität, Anämie, Präeklampsie, Fehlgeburten, perinatale Mortalität und ein Risiko für large-for-gestational-age-Säuglinge haben (52, 53).

Es ist unklar, ob die Anwesenheit von TPO-Antikörpern in euthyreoten schwangeren Frauen die kognitive Entwicklung oder Verhaltensentwicklung der Kinder beeinflusst.

Die Entscheidung, euthyreote Frauen mit erhöhten TPO- Antikörpern mit Levothyroxin (T4) zu behandeln oder die Entwicklung einer Hypothyreose in der Schwangerschaft zu überwachen, wird kontrovers diskutiert. Die ATA fand keine ausreichende Evidenz für oder gegen eine Thyroxin -Therapie bei euthyreoten TPO-Antikörper positiven schwangeren Frauen. Eine Überwachung der Entwicklung einer möglichen Hypothyreose wurde jedoch empfohlen (9).

Einige Experten empfehlen eine Levothyroxin-Behandlung (T4, 50 mcg täglich) bei TPO positiven euthyreoten Frauen, die mehrere Fehlgeburten hatten. Andere Experten lehnen dies wiederum ab wegen der unzureichenden Evidenz für einen Nutzen.

Bei TPO-Antikörper positiven euthyreoten schwangeren Frauen, die nicht mit Schilddrüsenhormon behandelt werden, sollte das TSH alle vier Wochen während der ersten Hälfte der Schwangerschaft und mindestens einmal im letzten Trimester gemessen werden, um die Entwicklung einer Hypothyreose zu überwachen. Eine Behandlung mit Schilddrüsenhormonen sollte begonnen werden, wenn der TSH-Wert über den Trimester-spezifischen Referenzbereich steigt.

Dr. med. Sibel Gezer-Dickschat
Prof. Dr. med. Olav Lapaire
 Universitätsspital Basel, Frauenklinik

Prof. Dr. med. Irene Hösli
 Universitätsfrauenklinik Basel,
 Spitalstrasse 21, 4031 Basel
 irene.hoesli@usb.ch

Dr. med. Gabor Szinnai
 Universitäts-Kinderspital, beider Basel

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Aufgrund der aktuellen Datenlage erachten wir ein generelles Schilddrüsen-Screening von gesunden schwangeren Patientinnen als nicht gerechtfertigt.
- ◆ Allerdings ist eine ausführliche Anamnese obligat, um die Patientinnen mit einer positiven Krankheits- und / oder Familiengeschichte herauszufiltern und diese gezielt zu screenen.



Die Fortbildungszeitschrift in Hausarztmedizin

für interessierte Hausärzte & Hausärztinnen:

- ▶ «**der informierte arzt**» gibt uns nützliche Tipps für den Praxisalltag und entspricht voll und ganz unseren Anliegen. Wir können uns besser einbringen und werden angehört. (Die Herausgeber)
- ▶ Das Geriatrie-Forum vermittelt wichtige Informationen für den Praktiker – es war unser Wunsch, dass es im «**informierten arzt**» integriert ist. (Die Herausgeber)

Ich möchte keinen Monat die Zeitschrift «der informierte arzt» verpassen und wünsche ein Jahresabonnement (12 Ausgaben) zum Preis von Fr. 95,-.

«der informierte arzt»

Name, Vorname: _____

Fachgebiet: _____

Strasse: _____

PLZ, Ort: _____

Datum: _____

Aertzeverlag medinfo AG - Seestrasse 141 - 8703 Erlenbach
www.medinfo-verlag.ch - Tel. 044 915 70 80 Fax: 044 915 70 89

Referenzen:

1. Glinöer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997; 18:404
2. Ain KB, Mori Y, Refetoff S. Reduced clearance rate of thyroxine-binding globulin (TBG) with increased sialylation: a mechanism for estrogen-induced elevation of serum TBG concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:689
3. Ballabio M, Poshychinda M, Ekins RP. Pregnancy-induced changes in thyroid function: role of human chorionic gonadotropin as putative regulator of maternal thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:824
4. Yamazaki K, Sato K, Shizume K, et al. Potent thyrotropic activity of human chorionic gonadotropin variants in terms of 125I incorporation and de novo synthesized thyroid hormone release in human thyroid follicles. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:473
5. Glinöer D, de Nayer P, Bourdoux P, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:276
6. Yeo CP, Khoo DH, Eng PH, et al. Prevalence of gestational thyrotoxicosis in Asian women evaluated in the 8th to 14th weeks of pregnancy: correlations with total and free beta human chorionic gonadotrophin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55:391
7. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, et al. The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:1333
8. Lockwood CM, Grenache DG, Gronowski AM. Serum human chorionic gonadotropin concentrations greater than 400,000 IU/L are invariably associated with suppressed serum thyrotropin concentrations. *Thyroid* 2009; 19:863
9. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21:1081
10. Dashe JS, Casey BM, Wells CE, et al. Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges. *Obstet Gynecol* 2005; 106:753
11. Stricker R, Echenard M, Eberhart R, et al. Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *Eur J Endocrinol* 2007; 157:509
12. Gilbert RM, Hadlow NC, Walsh JP, et al. Assessment of thyroid function during pregnancy: first-trimester (weeks 9-13) reference intervals derived from Western Australian women. *Med J Aust* 2008; 189:250
13. Fitzpatrick DL, Russell MA. Diagnosis and management of thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010; 37:173
14. Lambert-Messerlian G, McClain M, Haddow JE, et al. First- and second-trimester thyroid hormone reference data in pregnant women: a FaSTER (First- and Second-Trimester Evaluation of Risk for aneuploidy) Research Consortium study. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:62.e1
15. Lee RH, Spencer CA, Mestman JH, et al. Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:260.e1
16. Soldin OP, Tractenberg RE, Hollowell JG, et al. Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: trends and associations across trimesters in iodine sufficiency. *Thyroid* 2004; 14:1084
17. Kahric-Janjic N, Soldin SJ, Soldin OP, et al. Tandem mass spectrometry improves the accuracy of free thyroxine measurements during pregnancy. *Thyroid* 2007; 17:303
18. Yue B, Rockwood AL, Sandrock T, et al. Free thyroid hormones in serum by direct equilibrium dialysis and online solid-phase extraction-liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2008; 54:642
19. Leung AM, Pearce EN, Braverman LE. Iodine content of prenatal multivitamins in the United States. *N Engl J Med* 2009; 360:939
20. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994; 331:1072
21. Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJ. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med* 1989; 321:13
22. Bajoria R, Fisk NM. Permeability of human placenta and fetal membranes to thyrotropin-stimulating hormone in vitro. *Pediatr Res* 1998; 43:621
23. Roti E, Gnudi A, Braverman LE, et al. Human cord blood concentrations of thyrotropin, thyroglobulin, and iodothyronines after maternal administration of thyrotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53:813
24. Krassas GE, Poppe K, Glinöer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010; 31:702
25. Davis LE, Lucas MJ, Hankins GD, et al. Thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:63
26. Sheffield JS, Cunningham FG. Thyrotoxicosis and heart failure that complicate pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:211
27. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2006; 107:337
28. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 37, August 2002. (Replaces Practice Bulletin Number 32, November 2001). Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100:387
29. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, et al. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002; 12:63
30. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, et al. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50:655
31. Hallengren B, Lantz M, Andreasson B, Grenner L. Pregnant women on thyroxine substitution are often dysregulated in early pregnancy. *Thyroid* 2009; 19:391
32. LaFranchi SH, Haddow JE, Hollowell JG. Is thyroid inadequacy during gestation a risk factor for adverse pregnancy and developmental outcomes? *Thyroid* 2005; 15:60
33. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, et al. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993; 81:349
34. Wasserstrum N, Anania CA. Perinatal consequences of maternal hypothyroidism in early pregnancy and inadequate replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42:353
35. Wilson KL1, Casey BM, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningham FG. Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2012 Feb;119(2 Pt 1):315-20. doi: 10.1097/AOG.0b013e318240de6a
36. Stagnaro-Green A, Chen X, Bogden JD, et al. The thyroid and pregnancy: a novel risk factor for very preterm delivery. *Thyroid* 2005; 15:351
37. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50:149
38. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341:549
39. Idris I, Srinivasan R, Simm A, Page RC. Maternal hypothyroidism in early and late gestation: effects on neonatal and obstetric outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63:560
40. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 2000; 7:127
41. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 35:41
42. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291:228
43. Committee on Patient Safety and Quality Improvement, Committee on Professional Liability. ACOG Committee Opinion No. 381: Subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007; 110:959
44. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:2543
45. Horacek J, Spitalnikova S, Dlabalova B, et al. Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding. *Eur J Endocrinol* 2010; 163:645
46. Bussen S, Steck T. Thyroid autoantibodies in euthyroid non-pregnant women with recurrent spontaneous abortions. *Hum Reprod* 1995; 10:2938
47. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol* 2004; 150:751
48. Männistö T, Väärämäki M, Pouta A, et al. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:772
49. Chen L, Hu R. Thyroid autoimmunity and miscarriage: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74:513
50. Mitsuda N et al. Risk factors for developmental disorders in infants born to women with Graves' disease. *Obstet Gynecol*. 1992; 80: 359-64
51. Casey BM, Leveno KJ. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2006 Nov;108(5):1283-92. Review
52. Toulis KA, Goulis DG, Venetis CA, et al. Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2010; 162:643
53. Meena M, Chopra S, Jain V, Aggarwal N. Prevalence of antithyroid peroxidase antibodies in pregnant women and the effect on the outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2014 May;123 Suppl 1:157S
54. Hunziker H. Der Kropf, eine Anpassung an Jodarme Nahrung. Bern Verlag A Franke, 1915
55. Stagnaro-Green A., Overt Hyperthyroidism and Hypothyroidism During Pregnancy. *CLINICAL OBSTETRICS AND GYNECOLOGY* 2011; 54 (3): 478-487
56. www. blv.admin.ch
57. Rotondi M, Amato G, Biondi B, et al. Parity as a thyroid size-determining factor in areas with moderate iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4534
58. Berghout A, Wiersinga W. Thyroid size and thyroid function during pregnancy: an analysis. *Eur J Endocrinol* 1998; 138:536
60. Bürgi H. Iodine excess. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24(1):107
61. K. Markou, N. Georgopoulos, V. Kyriazopoulou, and A.G. Vagenakis. Iodine-Induced Hypothyroidism. *May* 2001, 11(5): 501-510
62. Klaus Resch, Michael U. Martin, Volkhard Kaever, "Immunpharmakologie", 2010