

Aus der Klinik für Endokrinologie und Diabetologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. Benedikt Pannen
Funktionsbereich spezielle Endokrinologie

Ärztlicher Leiter: Univ. Prof. Dr. med. Matthias Schott

**Glukokortikoidtherapie der
Autoimmunhyperthyreose in der
Schwangerschaft**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-
Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Elisa Josephine Baron

2018

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Herr Prof. Willenberg

Zweitgutachterin: Frau Prof. Bielfeld

Meinen Eltern.

Zusammenfassung

Die Autoimmunhyperthyreose (Morbus Basedow) ist ein häufiger Auslöser einer Schilddrüsenüberfunktion. Da viele der an Morbus Basedow erkrankten Patienten weiblich und in gebärfähigem Alter sind, ist die Kombination Schwangerschaft und Immunhyperthyreose nicht selten. Die optimale Behandlung des Morbus Basedow in der Schwangerschaft ist wichtig, da schwere Komplikationen wie Präeklampsie, intrauterine Wachstumsretardierung oder ein erhöhtes Risiko einer Fehlgeburt, das Leben des ungeborenen Kindes und der Mutter gefährden. Die aktuellen Leitlinien der Endocrine Society und der American Thyroid Association empfehlen Thyreostatika wie Propylthiouracil oder Methimazol zur Behandlung der Autoimmunhyperthyreose in der Schwangerschaft. Thyreostatika können jedoch die Plazentaschranke ungehindert passieren, auf die fetale Schilddrüse wirken und somit die Schilddrüsenhormonproduktion des ungeborenen Kindes hemmen. Obwohl die Leitlinien diese Gefahr benennen, empfehlen sie, außer einer Thyreoidektomie, keine alternativen Therapien.

Glukokortikoide werden regelmäßig in der Behandlung von Thyreotoxikose und endokriner Ophthalmopathie aufgrund ihrer Konversionshemmung des inaktiven Thyroxins (T₄) in das aktive Trijodthyronin (T₃) und der Immunsuppression eingesetzt. Andere Autoren schlagen sogar den Einsatz von Glukokortikoiden in der Behandlung des Morbus Basedow selbst vor. Darüber hinaus gelten Glukokortikoide als sicher in der Behandlung anderer Autoimmunerkrankungen in der Schwangerschaft, wie z.B. in der Therapie des systemischen Lupus erythematosus oder der multiplen Sklerose. Prednisolon und Methylprednisolon werden von der 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 1 in der Plazenta inaktiviert, bevor sie in den fetalen Blutkreislauf gelangen und haben somit einen geringen Effekt auf den Fetus.

Aufgrund dieser Überlegungen widmet sich diese Arbeit der Untersuchung von Fällen schwangerer, an Morbus Basedow erkrankter Frauen, die Glukokortikoide während der Schwangerschaft erhalten haben. Darüber hinaus wurde anhand statistischer Analysen untersucht, ob Glukokortikoide aufgrund ihrer immunsuppressiven Eigenschaften über die Konversionshemmung hinaus einen positiven Effekt auf die Autoimmunhyperthyreose haben. Hierzu wurde die Schilddrüsenfunktion von Patienten analysiert, die Glukokortikoide bei Schilddrüsenüberfunktion erhalten haben. Um die autoimmune Wirkung zu untersuchen, wurde der Abfall der nachweisbaren Antikörper im Serum der Patienten mit Morbus Basedow untersucht, sowie die Wirksamkeit der Glukokortikoide zwischen Patienten mit Morbus Basedow und autonomen Adenomen verglichen.

Abstract

Grave's disease is a common cause of hyperthyroidism. Since many patients are female and in a fertile age, pregnancies are not rare. It is important to control Grave's disease in pregnancy because severe complications may arise from hyperthyroidism, including preeclampsia, intrauterine growth retardation and a higher risk of miscarriage all of which can threaten the life of the unborn child and its mother. Current guidelines published by the Endocrine Society and the American Thyroid Association recommend antithyroid drugs for the treatment of maternal Grave's disease. However, antithyroid drugs can cross the placental barrier and affect the fetal thyroid gland, suppressing its production of thyroid hormones. In addition, antithyroid drugs may cause fetopathies. Although the guidelines mention this risk, they do not recommend an alternative other than surgery.

Glucocorticoids (GC) are used in the management of thyrotoxicosis and endocrine ophthalmopathy due to their anti-inflammatory effect and inhibitory role in the conversion of inactive thyroxin (T4) into active triiodothyronine (T3). Other authors even suggest their application in Grave's disease itself. Moreover, they are considered safe during pregnancy in the treatment of other autoimmune diseases, such as systemic lupus erythematosus and multiple sclerosis. Hydrocortisone, prednisolone and methylprednisolone are inactivated by the placental hydroxysteroid 11-beta dehydrogenase type 1 and, therefore, do not affect the fetal system.

Following these insights, this work examines cases in which hyperthyroid pregnant women received glucocorticoids. Moreover, we analysed whether glucocorticoids have an effect on autoimmune hyperthyroidism beyond inhibition of the conversion of thyroxine to triiodothyronine which is related to their immunosuppressive characteristics. In doing so, we analysed the drop in thyroid autoantibodies in patients with Grave's disease who received glucocorticoids and compared the effect of glucocorticoids on thyroid hormones in patients with Grave's disease to patients with autonomous thyroid nodules.

Inhaltsverzeichnis

Kapitel 1 Einleitung1

- 1.1 Physiologie der gesunden Schilddrüsenfunktion1
- 1.2 Physiologische Entwicklung der Schilddrüsenhormone während der Schwangerschaft2
- 1.3 Pathophysiologie des Morbus Basedow5
- 1.4 Bedeutung der Schilddrüsenfehlfunktion in der Schwangerschaft8
- 1.5 Klinik, Diagnostik und Therapie der Hyperthyreose in der Schwangerschaft10
- 1.6 Glukokortikoidtherapie13
 - 1.6.1 Wirkung von Glukokortikoiden auf das Immunsystem13
 - 1.6.2 Glukokortikoide bei Hyperthyreose13
 - 1.6.3 Synthetische Glukokortikoide in der Schwangerschaft16

Kapitel 2 Ziele der Arbeit20

Kapitel 3 Patienten und Methoden21

Kapitel 4 Ergebnisse24

- 4.1 Fall 125
- 4.2 Fall 227
- 4.3 Fall 330
- 4.4 Fall 432
- 4.5 Ergebnisse der statistischen Analyse34

Kapitel 5 Diskussion40

Kapitel 6 Schlussfolgerung47

Literatur1

Abkürzungsverzeichnis

AC	Adenylatcyclase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATIII	Antithrombin III
ATP	Adenosintriphosphat
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CHE	Cholinesterase
CREB	<i>cAMP-responsive element-binding protein</i>
CRP	C-reaktives Protein
DHEAS	Dehydroepiandrosteron-Sulfat
ECLIA	Elektrochemilumineszenz-Immunoassay
fT3	freies Trijodthyronin
fT4	freies Thyroxin
g-GT	Gamma-Glutamyltransferase
Hb	Hämoglobin
hCG	humanes Choriongonadotropin
Hkt	Hämatokrit
HLA	<i>Human Leucocyte Antigen</i>
LDH	Laktatdehydrogenase
Mb	Morbus
MMI	Methimazol
MS	Multiple Sklerose
PKA	Proteinkinase A
PTU	Propylthiouracil
RA	Rheumatoide Arthritis
rT3	<i>reverse</i> -Trijodthyronin
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
TGB	Thyreoglobulin
TPO-AK	Thyreoperoxidase-Antikörper
TRAK	Thyreotropin-Rezeptor-Antikörper
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon
TSH	Thyreotropin
TSHR	Thyreotropin-Rezeptor

Kapitel 1 Einleitung

1.1 Physiologie der gesunden Schilddrüsenfunktion

Die gesunde Schilddrüsenfunktion wird über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse reguliert. Im *Nucleus paraventricularis* des Hypothalamus wird das Thyreotropin-releasing Hormon (TRH) produziert und in die Adenohypophyse sezerniert. Dort stimuliert TRH die endokrinen Zellen, die daraufhin Thyreotropin (TSH) synthetisieren und es in den Systemkreislauf freisetzen. Das Zielorgan des TSH ist die Schilddrüse. Es stimuliert den Thyreotropin-Rezeptor (TSHR), der sich auf der basolateralen Membran der Thyreozyten befindet. Die Signaltransduktion ist Gs-Protein vermittelt. Nach Aktivierung des Rezeptors spaltet sich das mit dem Rezeptor verbundene, trimere G-Protein in zwei Untereinheiten, die stimulierende α -Untereinheit und den hemmenden β - γ -Untereinheitenkomplex. Nach Bindung von TSH am TSHR dissoziiert die α -Untereinheit aus dem Komplex und aktiviert die ebenfalls membranständige Adenylatcyclase, die daraufhin Adenosintriphosphat (ATP) in zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) umwandelt. Das cAMP aktiviert die Proteinkinase A im Zytosol. Die Proteinkinase A phosphoryliert Transkriptionsfaktoren, wie z.B. das *cAMP-responsive element-binding protein* (CREB), die die Schilddrüsenhormonsynthese und -freisetzung regulieren. Über diesen Mechanismus stimuliert TSH die Produktion und Ausschüttung von Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4). Über ein negatives Feedback hemmen T3 und T4 die TRH- und TSH-Synthese auf hypothalamischer und hypophysärer Ebene und gewährleisten so die Homöostase der Schilddrüsenhormone. Darüber hinaus stimuliert TSH den Einbau des Natrium-Jodid-Symporters, sowie die Thyreozytenproliferation und führt zu einer Volumenzunahme der Schilddrüse.

Kommt es im Rahmen einer Schilddrüsenenerkrankung zu einer Änderung im o.g. TSHR-cAMP-PKA-Signalweg, führt dies zu einer Schilddrüsenfunktionsstörung. Bei der Autoimmunhyperthyreose (Morbus Basedow) z.B., führen gegen den TSHR gerichtete Antikörper im Blut des Patienten zu einer übermäßigen, unkontrollierten Aktivierung des TSHR-cAMP-PKA-Signalweges. Die Folge ist eine Schilddrüsenüberfunktion und das Entstehen einer Struma. Auch autonome

Schilddrüsenadenome können eine Schilddrüsenüberfunktion bewirken, da sie durch eine aktivierende Mutation im TSHR unabhängig vom TSH-Stimulus Schilddrüsenhormone produzieren (Brauer, 2004). In beiden Fällen führt die erhöhte Konzentration von Schilddrüsenhormonen zu einer hypothalamisch-hypophysären Suppression der TSH-Ausschüttung und somit zu erniedrigten bis nicht messbaren TSH-Konzentrationen im Blut der Patienten.

Zur Synthese von T3 und T4 wird Jodid benötigt. Dieses wird in Form von Iodidionen durch eine ATPase entgegen des Konzentrationsgradienten mittels einem Natrium-Jodid-Symporters aktiv aus der Blutbahn in die Follikelepithelzelle transportiert. Nachdem sie über Kanalproteine ins Kolloid der Epithelzellen gelangen, werden sie mithilfe einer Peroxidase oxidiert. Dort jodieren sie das in den Epithelzellen aus Tyrosin gebildete Thyreoglobulin und fusionieren je nach Jodierungsstufe zu T3 (ein Monojodtyrosinrest und ein Dijodtyrosinrest) oder T4 (zwei Dijodtyrosinreste).

Der Transport im Blut erfolgt durch Bindung an Thyreoglobulin (TGB), Thyroxin bindendes Präalbumin oder Albumin. Da nur T3 die biologisch aktive Form der Schilddrüsenhormone darstellt, muss T4 durch eine Deiodinase in den Zielzellen zu T3 umgewandelt und aktiviert werden. Diese Umwandlung findet in der Leber mithilfe der 5'Deiodinase statt.

T3 und T4 sind lipophile Hormone, d.h. sie diffundieren frei durch die hydrophobe Zellmembran der Körperzellen und können an intrazellulären Rezeptoren binden. Insgesamt gilt T3 als stoffwechselaktivierendes Hormon. Es aktiviert die Glukoneogenese, Glykolyse und Liponeogenese über direkte und Ligandenvermittelte Induktion der Genexpression. Außerdem wirkt T3 positiv inotrop und positiv chronotrop durch die Erhöhung der Katecholaminsensitivität an Myozyten (Löffler/Pertrides 2006, Horn 2009).

1.2 Physiologische Entwicklung der Schilddrüsenhormone während der Schwangerschaft

Um den gesteigerten Anforderungen, die die Gestation mit sich bringt, gerecht zu werden, unterliegt die Schilddrüsenfunktion in der Schwangerschaft vielen physiologischen Veränderungen. Diese bestehen entweder nur vorübergehend oder halten bis zur Entbindung an (Burrow, 1990). Zu diesen komplexen Anpassungsmechanismen gehören der Anstieg der Thyreoglobulin-

Konzentration, der Einfluss von humanem Choriongonadotropin (hCG) auf die Schilddrüse, erhöhte renale Clearance der Schilddrüsenhormone, sowie die Dejodierungsfunktion der Plazenta (Loh et al., 2009; Glinöer, 1997).

TGB ist neben Albumin und Transthyretin das wichtigste Transportprotein für T4 und T3 (Bartalena, 1990). Darüber hinaus liegt ein kleiner Teil der Schilddrüsenhormone in ungebundener, freier Form vor (Robbins, 1992). Da TGB von den oben genannten Plasmaproteinen die höchste Affinität zu T4 besitzt, sind etwa zwei Drittel des Hormons daran gebunden (Glinöer, 1997). Während der ersten Schwangerschaftshälfte steigt die TGB-Konzentration auf das 2,5-fache des Ausgangswerts an und bleibt dann bis zur Entbindung konstant (Glinöer, 1997). Der Transthyretin-Serumspiegel hingegen bleibt auf gleichem Niveau oder fällt zum Ende der Schwangerschaft leicht ab (Hassan et al., 1991). Der Östrogen-getriggerte Anstieg der TGB-Konzentration im Serum lässt sich durch verschiedene Mechanismen erklären: Steigerung der Produktion und Ausschüttung in der Leber, verlängerte Halbwertszeit durch Silylierung und Stabilisierung durch vermehrte relative Bindung an T4 (Glinöer et al., 1977; Ain et al., 1987; Glinöer, 1997).

Um das Gleichgewicht zwischen freien und gebundenen Schilddrüsenhormonen aufrecht zu erhalten, muss bei steigender TGB Konzentration auch die Gesamtkonzentration der Schilddrüsenhormone selbst ansteigen (Dowling et al., 1967). Wie auch im präkonzeptionellen Zustand wird die Produktion und Ausschüttung von T3 und T4 in der Schwangerschaft über TSH, welches aus der Hypophyse ausgeschüttet wird, reguliert. Allerdings besitzt das hCG dieselbe α -Untereinheit wie das TSH-Molekül und auch eine gewisse Affinität zum TSHR. Die Affinität ist zwar insgesamt schwach, aber aufgrund der ausgeprägt hohen Spiegel des hCGs in der Schwangerschaft physiologisch relevant (Führer et al., 2014).

Neben Östrogen nimmt also auch hCG Einfluss auf den Schilddrüsenhormonstatus der Mutter. Serum-hCG ist ein Glykoprotein, das von der Plazenta produziert wird und am Ende des ersten Trimenons die höchste Serumkonzentration erreicht (Leung, 2012). Es bindet an den TSH-Rezeptor, welchen er leicht stimuliert, sodass vermehrt T4 und T3 produziert und ausgeschüttet werden und in Bindung gehen. Außerdem führt die hCG-Stimulation zu einer Volumenzunahme der Schilddrüse um bis zu 20 % (Glinöer

et al., 1990), ein Umstand, den man sich früher in Form sog. »Schwangerschaftsbändchen« (als Kropfband) zunutze gemacht hat. Die Schilddrüsen-Aktivierung durch hCG kann darüber hinaus zu einer Verringerung der TSH-Konzentration im Serum führen (Glinöer et al., 1990). Man kann also davon ausgehen, dass die untere Grenze der TSH-Konzentration bei schwangeren Patientinnen geringer sein muss, als die nicht-schwangerer Patientinnen, wobei es die momentane Datenlage nicht zulässt, einen genauen Referenzbereich festzulegen (Leung, 2012). Die *American Thyroid Association* empfiehlt folgende Richtwerte: erstes Trimenon 0,1–2,5 mIU/L, zweites Trimenon 0,2–3,0 mIU/L, drittes Trimenon 0,3–3,0 mIU/L (Stagnaro-Green et al., 2011). In der zweiten Schwangerschaftshälfte können sinkende hCG-Spiegel zu sinkenden T3- und T4- und wieder steigenden TSH-Konzentrationen führen (Glinöer et al., 1990).

Während der 6. bis 12. Schwangerschaftswoche steigt die Serumkonzentration von Gesamt-T3 und -T4 relativ steil an, danach flacht der Anstieg langsam ab (Hotelling and Sherwood, 1971). Dieser Konzentrationsanstieg kann nur durch eine vermehrte T4-Sekretion gewährleistet werden. In diesem Sinne steigert die Schilddrüse ihre T4 Produktion im ersten Trimenon um 1-3 % täglich bis das Gleichgewicht wieder hergestellt ist (Glinöer et al., 1990). Trotz der gesteigerten Produktionsleistung der Schilddrüse, ist die Konzentration von freiem T3 und T4 bei Entbindung durchschnittlich 10-15 % niedriger im Vergleich zu nicht-schwangeren Patientinnen. Dabei bleibt der Hormonspiegel jedoch meistens im unteren Normbereich gesunder nicht-schwangerer Probanden (Ball et al., 1989). Auch der Metabolismus der Schilddrüsenhormone verändert sich während der Schwangerschaft. Die Dejodierung von inaktivem T4 in aktives T3 wird von drei Deionidase (Typ I-III) katalysiert. Die Synthese von T3 erfolgt größtenteils durch die Deionidase Typ I, dessen Aktivität sich während der Schwangerschaft vermutlich nicht ändert (Glinöer, 1997). Dies gilt wahrscheinlich nicht für die Deionidasen Typ II und III. Die Typ II Deionidase wird sowohl im Hirngewebe, braunen Fettgewebe und Zellen der Hypophyse, als auch in der Plazenta exprimiert (Glinöer, 1997). Da sie ihre Aktivität bei Abnahme des T4-Angebots steigert, liegt die Vermutung nahe, dass die Deionidase Typ II an der Aufrechterhaltung einer ausreichend hohen T3-Konzentration in der Plazenta, auch bei sinkenden T4-Spiegel, beteiligt ist (Hidal and Kaplan, 1985). Darüber

hinaus enthält die Plazenta auch große Mengen der Deiodinase Typ III, die aus T4 den inaktiven Metaboliten reverse-Trijodthyronin (rT3) synthetisiert, was die hohe Konzentration an rT3 in der Plazenta erklärt (Glinoer, 1997). Die vermehrte Inaktivierung von T4 in der Plazenta, die den Embryo vor einer Überversorgung aktiver Schilddrüsenhormone schützt, führt zu vermehrtem Bedarf an Hormonproduktion und -sekretion der Schilddrüse (Loh et al., 2009).

Insgesamt ist das Funktionsniveau der Schilddrüse in der Schwangerschaft erhöht. Die Konzentration von Gesamt-T4 ist durchschnittlich 1,5-fach höher als die nicht-schwangerer Patientinnen (Mandel et al., 2005). Dies setzt nicht nur eine ausreichende Jod-Versorgung, sondern auch eine gesunde, ausgeglichene und gleichmäßig regulierte Schilddrüsenfunktion voraus (Budenhofer et al., 2012).

1.3 Pathophysiologie des Morbus Basedow

Die Grafik in Abbildung 1 skizziert vereinfacht die Pathophysiologie der Autoimmunhyperthyreose beim Morbus Basedow. Bei dieser Erkrankung existieren aktivierende Auto-Antikörper vom Typ IgG gegen den TSHR (Rapoport et al., 1998). Sie werden von B-Zellen produziert, die sich meist in der Schilddrüse selbst befinden (McLachlan et al., 1986).

Die meisten Autoren sind sich einig, dass der Morbus Basedow eine Erkrankung multifaktorieller Genese ist, die durch eine komplexe Interaktion genetischer und umweltbedingter Faktoren zum Verlust immunologischer Toleranz gegenüber Schilddrüsenantigenen führt (Menconi et al., 2014). Die Forschung der letzten Jahre hat zu vielen neuen Erkenntnissen zur Krankheitsentstehung auf genetischer Ebene geführt. Dennoch ist der genaue Pathomechanismus, der zur Autoantikörper-Produktion führt, noch nicht komplett verstanden. Bisher konnten mehrere mit Morbus Basedow assoziierte Genloci identifiziert werden, die in regulatorisch (HLA-DR, CTLA4, CD40, PTPN22) und Schilddrüsen-spezifisch (Thyreoglobulin, Thyreoidale Peroxidase, Natrium-Iodid-Symporter, TSHR) unterteilt werden können. Potenzielle Umweltfaktoren sind ernährungsbedingte Jodzufuhr, Infektionen, Rauchen und diverse Medikamente (z.B. Amiodaron, Interferon alpha). Wie genau genetische und umweltbedingte Faktoren

interagieren und einen Morbus Basedow auslösen, ist jedoch noch ungeklärt (Tomer and Huber, 2009).

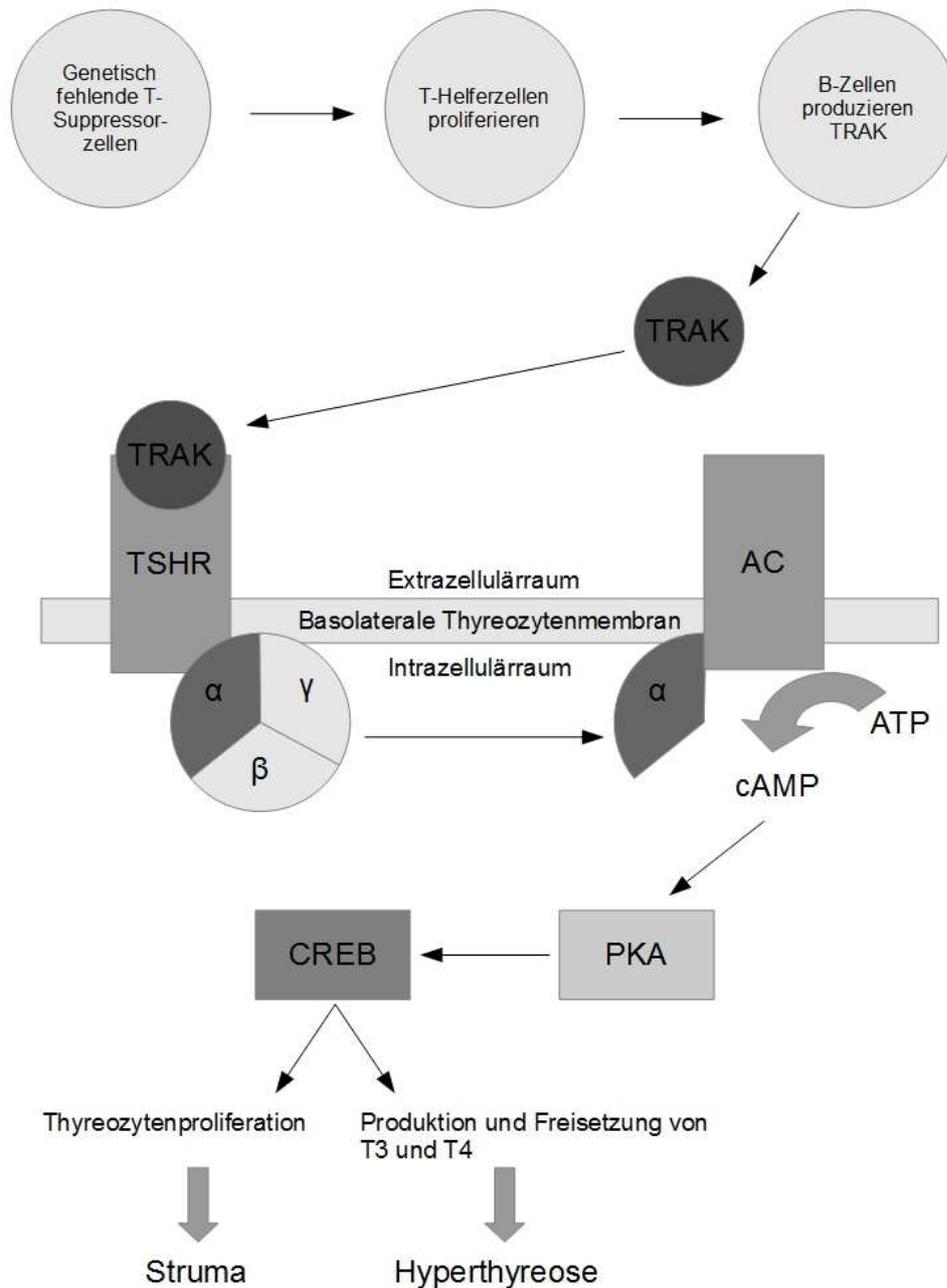


Abbildung 1 Pathophysiologie des Morbus Basedow. *TSH*: Thyreotropin, *TSHR*: Thyreotropin Rezeptor, *TRAK*: TSH-Rezeptorantikörper, *AC*: Adenylatcyclase, *ATP*: Adenosintri-phosphat, *cAMP*: cyclisches Adenosinmonophosphat, *PKA*: Proteinkinase A, *CREB*: cAMP response element-binding protein, *T3*: Trijodthyronin *T4*: Thyroxin

Auch der genaue Pathomechanismus, wie die aktivierenden Autoantikörper entstehen, ist noch nicht komplett verstanden. Ein möglicher Mechanismus, wie die oben genannten krankheitsassoziierten Gene (z.B. HLA, CD40) zur

Entstehung eines Morbus Basedow beitragen könnten, ist folgender: T-Zellen binden mit dem auf ihrer Oberfläche exprimierten CD4-, bzw. CD8-Rezeptor an mit einem Antigen beladene *Human Leucocyte Antigen* (HLA)-I, bzw. HLA-II Proteinen auf antigenpräsentierenden Zellen (Ban et al., 2004). Um die T-Zelle zu aktivieren, benötigt sie einen zusätzlichen Stimulus durch kostimulierende Moleküle auf der antigenpräsentierenden Zelle, wie z.B. CD40. Thyreozyten von Morbus Basedow-Patienten exprimieren, anders als gesunde Thyreozyten, HLA und können somit Antigene (z.B. TSHR) präsentieren. Autoimmunität ist die Folge. Eine hochregulierte Expression von CD40 auf B-Zellen und Thyreozyten, wie sie in der Morbus Basedow auslösenden Genvariante vorliegt, führt dieser Theorie folgend zu einer Senkung der Aktivitätsschwelle und somit zur Begünstigung einer Autoimmunreaktion. Die Expression von HLA ist möglicherweise Folge einer statt gebliebenen Infektion (Jacobson et al., 2008). Darüber hinaus könnte eine vermehrte Aktivierung von CD40 auf Thyreozyten zu einer Zytokinausschüttung führen, die wiederum eine lokale Inflammation und Autoimmunität triggert (Tomer, 2014).

Eine weitere, schon seit längerer Zeit bestehende Theorie ist, dass das genetisch bedingte Fehlen von T-Suppressorzellen eine Proliferation von T-Helferzellen ermöglicht, welche wiederum die Antikörper-produzierenden B-Zellen stimulieren (Volpe, 1988).

Die komplizierten Mechanismen der Ätiopathogenese des Morbus Basedow sind zurzeit noch nicht komplett verstanden und noch immer Gegenstand aktueller Studien.

Sicher ist jedoch, dass die autonome Stimulation des Rezeptors zur unkontrollierten Produktion und Freisetzung von Schilddrüsenhormonen führt. Das Ergebnis ist eine periphere Hyperthyreose (also erhöhte Serumkonzentrationen von T3 und T4). Da die negative Feedback-Hemmung weiterhin funktioniert, wird TSH supprimiert, die Serumkonzentration von TSH sinkt. Die Antikörper vermittelte Stimulation der Thyreozytenproliferation kann zu einer erheblichen Volumenzunahme des Schilddrüsenparenchyms führen, ein Struma ist die Folge. Dieses ist zusammen mit Exophthalmus, bedingt durch eine endokrine Ophthalmopathie, und Tachykardie Bestandteil der Definition des Morbus Basedows durch die „Merseburger Trias“ (Orgiazzi, 2012).

Die Erkrankung kann sich extrathyroidal in Form von Ophthalmo- und Dermopathie manifestieren. Aktuell geht man davon aus, dass bei der Entstehung der Ophthalmopathie, an der die meisten Morbus Basedow Patienten leiden, die TSH-Rezeptorantikörper eine wesentliche Rolle spielen (Orgiazzi, 2012). Im retrobulbären Fettgewebe wird ein TSH-*receptor-like* Protein exprimiert, dessen Stimulation durch Antikörper zu einer gesteigerten Synthese von hydrophilen Glykosaminoglykanen führt. Diese erhöhen den osmolaren Druck, der eine Akkumulation von Wasser im Retrobulbärraum auslöst (Ginsberg, 2003; Bahn and Heufelder, 1993; Soeters et al., 2011). Die Dermopathie ist selten. Sie tritt in Form eines prätibialen Myxödems und sehr selten als Inflammation der Hände und Finger (Akropathie) auf: sogenanntes Diamond-Syndrom (Orgiazzi, 2012). Auch hier wird vermutet, dass eine Reaktion zwischen extrathyroidalen Gewebeantigenen in der Haut mit den Thyreotropin Rezeptor-Antikörper (TRAK) zur Inflammation der Dermis führt (Fatourechi, 2012).

1.4 Bedeutung der Schilddrüsenfehlfunktion in der Schwangerschaft

Eine mütterliche Hyperthyreose während der Schwangerschaft ist nicht selten. Die Häufigkeit bewegt sich zwischen 0,1 bis 1 % aller Schwangeren in den USA, wobei ca. 0,1 % mit und 0,4 % ohne klinische Symptomatik einhergehen (Krassas et al., 2010; Hollowell et al., 2002; Mestman, 1997). Die häufigste Ursache ist die Autoimmunhyperthyreose (Morbus Basedow) mit einer Prävalenz von ca. 85 % unter den betroffenen Patientinnen (Mestman, 1980). Der zweithäufigste Auslöser der Hyperthyreose in der Schwangerschaft ist die gestationsbedingte transiente Thyreotoxikose (Krassas et al., 2010). Hierbei ist kein Autoimmunprozess an der Entstehung der erhöhten Schilddrüsenhormon-Konzentration beteiligt, sondern hCG, welches von der Plazenta produziert und ausgeschüttet wird und stimulierend auf die Schilddrüse wirkt (siehe Abschnitt 1.2). Dieser Prozess kann während der ersten Schwangerschaftshälfte beobachtet werden, fällt jedoch dank der milden Klinik selten auf (Krassas et al., 2010). Weitere, eher seltene Ursachen können autonome Schilddrüsen-Knoten oder Thyreoiditiden mit Freisetzung präformierten Schilddrüsenhormons aus den destruierten Follikeln sein (Mestman, 2004).

Die unbehandelte Hyperthyreose kann sowohl für die Mutter, als auch für das sich entwickelnde Kind schwerwiegende Folgen haben. Eine der häufigsten mütterlichen Komplikationen ist die Präeklampsie (Mestman, 2004). Das Risiko, einen schwangerschaftsinduzierten Bluthochdruck zu entwickeln, ist bei unbehandelten hyperthyreoten Müttern bis zu 5 % erhöht (Millar et al., 1994). Weitere Gefahren sind frühzeitige Entbindung, vorzeitige Plazentaablösung und Fehlgeburt (Mestman, 2004). Darüber hinaus kann eine Folge der unbehandelten Hyperthyreose eine Herzinsuffizienz mit Dysfunktion des linken Ventrikels sein, die zwar reversibel ist, in Studien jedoch bis in die euthyreote Phase bestand hatte (Easterling et al., 1991; Davis et al., 1989). Zu den fetalen Komplikationen zählt ein vermindertes intrauterines Wachstum mit vermindertem Geburtsgewicht. Studien zeigten, dass eine unkontrollierte Hyperthyreose der Mutter mit einem 9-fach höheren Risiko für vermindertes Geburtsgewicht des Kindes einhergeht (Millar et al., 1994). Die Inzidenz von Spontanabort und vorzeitiger Entbindung ist bei Müttern, die bei Konzeption hyperthyreot waren, signifikant höher, als bei Müttern mit Euthyreose (Abort 25,7 % hyperthyreot *versus* 12,8 % euthyreot; vorzeitige Entbindung 14,9 % hyperthyreot *versus* 9,5 % euthyreot) (Momotani and Ito, 1991).

Darüber hinaus kann eine mütterliche Hyperthyreose zu einer kongenitalen Hypothyreose des Kindes führen. So zeigte die retrospektive Studie von Kempers et al., dass von 18 untersuchten Neugeborenen mit kongenitaler Hypothyreose neun Mütter nach der Schwangerschaft die Diagnose Morbus Basedow erhielten, vier Mütter während der Schwangerschaft damit diagnostiziert wurden und weitere vier bereits vor der Schwangerschaft an einem bekannten Morbus Basedow litten, den sie jedoch nur unregelmäßig mit Thyreostatika behandelt hatten. Alle untersuchten Neugeborenen hatten eine verminderte T4-Konzentration und mussten substituiert werden. Die Hypothese der Autoren war, dass die intrauterine hyperthyreote Umgebung die Reifung der fetalen Hypothalamus-Hypophysen-Achse beeinträchtigt haben könnte (Kempers et al., 2003).

Papendieck et al. untersuchten 28 Kinder hyperthyreoter Mütter. Dabei konnten die Neugeborenen in drei Gruppen unterteilt werden: neun Kinder waren in den ersten Lebenstagen auch hyperthyreot, wobei acht von Ihnen eine Therapie benötigten, dabei gelangten alle Kinder im Verlauf in Remission. 14 Kinder

wurden von Thyreostatika-behandelten Müttern geboren und waren hypothyreot. Von ihnen waren drei Kinder therapiebedürftig, bei elf Kindern war die Hypothyreose nur vorübergehender Natur. Fünf Kinder hatten eine hypothalamisch-hypophysär bedingte Hypothyreose aufgrund einer während der Schwangerschaft unzureichend behandelten Hyperthyreose der Mutter. Alle Kinder wurden mit Schilddrüsenhormonen behandelt, und alle sind innerhalb von acht Monaten genesen (Papendieck et al., 2009).

Unabhängig von der erhöhten Schilddrüsenhormonkonzentration schwangerer Morbus Basedow Patientinnen, spielen auch die TRAK eine Rolle in der fetalen Schilddrüsenphysiologie. Die maternalen TRAK können die Plazentaschranke durchqueren und auf die fetalen TSHR wirken. Das Resultat kann eine thyreotoxische Stoffwechsellage des Fetus sein, die zu Frühgeburtlichkeit, intrauteriner Wachstumsverzögerung und Fehlgeburt führen kann (Porreco and Bloch, 1990) (Nachum et al., 2003; Mortimer et al., 1990).

Die möglichen Komplikationen einer schlecht eingestellten oder gar unbehandelten mütterlichen Hyperthyreose, die sowohl die Gesundheit der Mutter und die des ungeborenen Kindes gefährden, machen deutlich, wie wichtig eine Therapie der Schilddrüsenüberfunktion ist.

1.5 Klinik, Diagnostik und Therapie der Hyperthyreose in der Schwangerschaft

Die Symptome einer Hyperthyreose in der Schwangerschaft unterscheiden sich grundsätzlich nicht von denen nicht-schwangerer Frauen. Hierzu zählen Tachykardie, vermehrtes Schwitzen, Hitzeunverträglichkeit und Tremor. Diese unspezifischen Symptome können jedoch von der Schwangerschaft maskiert sein (De Groot et al., 2012).

Besteht der Verdacht auf eine Hyperthyreose, empfehlen die Guidelines der *American Thyroid Association* und *The Endocrine Society* eine Bestimmung von TSH, freiem T3 und freiem T4. Ein supprimiertes TSH und erhöhte periphere Schilddrüsenhormone bestätigen eine Hyperthyreose. Dabei sollte immer der hCG-vermittelte Abfall der TSH Konzentration bedacht werden. Um einen gestationsbedingten TSH-Abfall von einem neu aufgetretenen Morbus Basedow abzugrenzen, sollte eine Sonographie der maternalen Schilddrüse erfolgen und auch TRAK bestimmt werden (Stagnaro-Green et al., 2011; De Groot et al.,

2012).

Es gibt einige Studien, die die Überwachung der fetalen Schilddrüsenfunktion von Kindern hyperthyreoter Mütter mittels Sonographie der fetalen Schilddrüse und Nabelschnurblut analysiert haben. Eine Studie aus Frankreich untersuchte, ob die sonographische Darstellung der fetalen Schilddrüse in der Schwangerschaft von Morbus Basedow Patientinnen sinnvoll sei. Das Ergebnis war, dass diese Technik eine gute Methode zur Diagnose einer intrauterinen Struma darstellte (Luton et al., 2005). In einer Studie von Nachum et al. wurden die Schwangerschaften von Morbus Basedow Patientinnen aus den Jahren 1991-2002 mithilfe von Antikörperbestimmung, Schilddrüsenfunktionsdiagnostik und Ultraschalluntersuchungen überwacht. Bei Fällen, in denen hohe TRAK-Titer vorlagen oder der Fetus unter Tachykardie, Struma, intrauteriner Wachstumsverzögerung oder Hydrops fetalis litt, wurde Nabelschnurblut entnommen. Alle Feten, bei denen eine Schilddrüsenfehlfunktion detektiert wurde, konnten dank dieses Protokolls erfolgreich erkannt und therapiert werden (Nachum et al., 2003).

Die Leitlinien *der American Thyroid Association* und der *Endocrine Society* empfehlen zur Therapie des Morbus Basedow in der Schwangerschaft Thyreostatika. Die Einstellung der Medikation bei bestehendem Morbus Basedow und die Therapie von Neuerkrankungen sollte im ersten Trimenon mittels Propylthiouracil (PTU) erfolgen (Stagnaro-Green et al., 2011; De Groot et al., 2012). Im ersten Trimenon ist die Therapie mit Methimazol (MMI) nicht unbedenklich, da es unter Verdacht steht, fetale Fehlbildungen und Embryopathien (Choanal- und Oesophagusatresie, Schädeldefekte, Gesichtsanomalien und psychomotorische Retardierung) zu verursachen (Clementi et al., 1999; Barbero et al., 2008). Neuere Untersuchungen weisen jedoch auch bei PTU auf eine erhöhte Teratogenität hin. Eine Studie aus Dänemark zeigte, dass 2-3% der PTU ausgesetzten Kinder Geburtsdefekte aufwiesen. Hierzu zählten vor allem Zysten in Gesicht und Nacken, sowie Anomalien des Harntrakts (Andersen, 2013). Insgesamt werden die durch PTU ausgelösten Defekte jedoch als weniger schwerwiegend als die MMI assoziierten Fehlbildungen bewertet. Aufgrund der nachgewiesenen Lebertoxizität von PTU raten einige Autoren zu einem Wechsel von PTU zu MMI nach Abschluss des ersten Trimenons (Russo et al., 2004; Rivkees and Mattison, 2009). In der

überarbeiteten Leitlinie der *American Thyroid Association* aus dem Jahr 2017 wird der Medikamentenwechsel innerhalb der Schwangerschaft zwar genannt, jedoch im Vergleich zur Version von 2011 nicht mehr generell empfohlen (Alexander et al., 2017).

Eine weitere Nebenwirkung der thyreostatischen Therapie ist außerdem eine iatrogene Hypothyreose des ungeborenen Kindes. Thyreostatika können die Plazentaschranke ungehindert passieren und so auf die kindliche Schilddrüse wirken. Viele Einzelberichte in der Literatur beschreiben Fälle, bei denen es zur fetalen Struma und reduzierter Schilddrüsenfunktion des Kindes unter der thyreostatischen Therapie gekommen ist (Miyata et al., 2007; Lembed et al., 2005; Bliddal et al., 2011; Gruner et al., 2001; Davidson et al., 1991). Sind die Nebenwirkungen der Thyreostatikatherapie zu stark, die benötigte Dosis zu groß oder kann die hyperthyreote Stoffwechsellage überhaupt nicht kontrolliert werden, empfiehlt die *Endocrine Society* eine subtotale Thyreoidektomie, wobei der optimale Zeitpunkt im zweiten Trimenon liege (De Groot et al., 2012). Zur symptomatischen Therapie einer akuten Thyreotoxikose könne zusätzlich der Betablocker Propranolol verabreicht werden (Stagnaro-Green et al., 2011; De Groot et al., 2012). Dabei müsse darauf geachtet werden, dass eine Propranolol-Langzeittherapie mit intrauteriner Wachstumsretardierung, neonataler Hypoglykämie, Apnoe und Bradykardie assoziiert ist (Abalovich et al., 2007).

In der aktuellen Fassung der Leitlinie der *American Thyroid Association* von 2017 wird als weitere Therapieoption der Cholesterinresorptionshemmer Cholestyramin genannt, welcher die Schilddrüsenhormone während der enterohepatischen Zirkulation binden und somit die Serumkonzentration verringern soll. Aufgrund der nicht ausreichenden Datenlage und der negativen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Bindung wichtiger Vitamine im Darm, wird jedoch keine Empfehlung ausgesprochen (Alexander et al., 2017).

Als Therapieziel wird allgemein angestrebt, das freie T4 im oberen Referenzbereich für Normalpersonen oder knapp darüber einzustellen. Dabei sollten die Hormonkonzentrationen alle 2-4 Wochen während der Initialphase der Therapie und alle 4-6 Wochen zur Verlaufskontrolle bestimmt werden (Stagnaro-Green et al., 2011).

1.6 Glukokortikoidtherapie

1.6.1 Wirkung von Glukokortikoiden auf das Immunsystem

Hormone mit glukokortikoider Wirkung sind körpereigene oder synthetische Steroidhormone, die physiologisch aus Cholesterol in der Nebennierenrinde hergestellt werden und agonistisch am Glukokortikoidrezeptor wirken. Glukokortikoide werden außerdem als synthetisch hergestellte Derivate, wie z.B. Prednison, Prednisolon oder Dexamethason, zur Therapie einer Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungen angewendet. Der Glukokortikoidrezeptor wird in einer Vielzahl unterschiedlicher Körperzellen exprimiert, darunter auch in den Zellen des Immunsystems. Daraus resultiert ein enormer immunsuppressiver Effekt auf die unspezifische und adaptive Immunität, vermittelt durch die Glukokortikoidwirkung auf B- und T-Zellen, sowie Monozyten und neutrophile Granulozyten (Chatham and Kimberly, 2001). Glukokortikoide diffundieren passiv durch die Zellmembran und binden an ihre zytoplasmatischen Rezeptor. Der aktivierte Rezeptor wandert in den Zellkern, wo er über die Bindung an *glukokortikoid-responsive-elements* auf der DNA die Transkription von Genen entweder hemmt oder aktiviert.

Die adaptive Immunität, bestehend aus antigenpräsentierenden Zellen, B- und T-Lymphozyten, wird auf verschiedenen Wegen von Glukokortikoiden beeinflusst. Sie reduzieren die Anzahl zirkulierender T-Zellen, indem sie z.B. die Emigration ins Gewebe fördern und die Bindung von Interleukin-2 (ein wichtiger Faktor für die T-Zell-Proliferation) an den Interleukin-2 Rezeptor inhibieren (Fauci et al., 1976; Horst and Flad, 1987; Paliogianni et al., 1993). Auch die Anzahl zirkulierender B-Zellen wird durch die Administration hoher Dosen Glukokortikoide gesenkt, allerdings in geringerem Maße als die Anzahl der T-Zellen (Slade and Hepburn, 1983). Vor allem nach nur zwei bis vier vierwöchiger Gabe von Glukokortikoiden bleibt die Anzahl der B-Zellen so gut wie unverändert, es kann aber ein deutlicher Rückgang in der Antikörperproduktion (v.a. IgG) beobachtet werden (Settipane et al., 1978).

1.6.2 Glukokortikoide bei Hyperthyreose

Die Anwendung von Glukokortikoiden ist bekannter Bestandteil der Therapie der Hyperthyreose mit verschiedenen Indikationen. Glukokortikoide werden z.B. zur

Behandlung der Thyreotoxikose, der Ophthalmopathie bei Morbus Basedow und Amiodaron-induzierter Hyperthyreose angewandt (Fumarola et al., 2011; Soeters et al., 2011; Tsang and Houlden, 2009). Die Wirkung der Glukokortikoide beruht auf verschiedenen Mechanismen. Zum einem hemmen sie die Konversion von inaktivem T4 zu aktivem T3 in der Peripherie, zum anderen hat die immunsuppressive Wirkung einen positiven Effekt auf die Autoimmunaktivität bei Morbus Basedow (Nayak and Burman, 2006; Burch and Wartofsky, 1993). In diesem Sinne wird die intravenöse Gabe von Glukokortikoiden auch zur Therapie der Thyreotoxikose bei fehlender oder eingeschränkter Funktion des Gastrointestinaltrakts, bei der keine orale Aufnahme von Medikamenten erfolgen kann, vorgeschlagen (Alfadhli and Gianoukakis, 2011).

Die Ophthalmopathie bei Morbus Basedow wird durch Exophthalmus und Lidhebung charakterisiert und kann mit Photophobie, schmerzhafter Bulbusbewegung, Doppelbildern und Visusminderung einhergehen. Um irreversible Schäden zu verhindern ist eine Therapie unbedingt indiziert. Eine mittel bis schwer ausgeprägte Ophthalmopathie, bei der keine Gefahr für einen irreversiblen Visusverlust besteht, wird mit intravenöser Gabe von Glukokortikoiden therapiert (Soeters et al., 2011). Klinische Studien zeigten eine deutliche Verbesserung der Symptomatik bei Therapie mit Prednisolon sowohl oral, als auch intravenös, über mehrere Monate (Bartalena et al., 1989; Prummel et al., 1993). Experten empfehlen, vor allem bei beginnender Optikusneuropathie und Beteiligung der Augenmuskeln, eine mit Radiotherapie kombinierte, hochdosierte, intravenöse Glukokortikoidgabe (Marcocci et al., 2012).

Amiodaron, ein jodhaltiges Antiarrhythmikum, kann bei bis zu 40 % der Fälle Schilddrüsenfunktionsstörungen hervorrufen. Es werden zwei Typen der Amiodaron-induzierten Thyreotoxikose unterschieden (Typ I und Typ II). Bei der Amiodaron-induzierten Thyreotoxikose Typ I werden diese durch den hohen Jodgehalt, der die Bildung von T3 und T4 steigert, verursacht. Der Typ II ist durch eine inflammatorisch-destruierende Einwirkung auf die Schilddrüse mit gesteigerter Hormonfreisetzung charakterisiert. Zur Unterscheidung beider Formen kann eine Farbduplexsonographie der Schilddrüse herangezogen werden (Kahaly et al., 2007). Während der Typ I Amiodaron-induzierten Thyreotoxikose vor allem auf Thyreostatika aus der Gruppe der Thionamide (Thiamazol, Carbimazol, Propylthiouracil) anspricht, wird der Typ II vorzugsweise

mit hochdosierten Glukokortikoiden therapiert. Dies geschieht aufgrund ihrer antiinflammatorischen und membranstabilisierenden Wirkung (Eaton et al., 2002; Tsang and Houlden, 2009).

1.6.3 Synthetische Glukokortikoide in der Schwangerschaft

Glukokortikoide, wie Cortisol, sind ein essentieller Bestandteil für eine gesunde Entwicklung und Reifung der fetalen Organe (Murphy et al., 2007). Dennoch wurden negative Effekte von synthetischen Glukokortikoiden im fetalen Kreislauf beschrieben, z.B. geringes Geburtsgewicht (Bloom et al., 2001). Als Schutz vor potenziell schädlichen maternalen Cortisolspiegeln, enthält die Plazenta das Enzym 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase, welches aktives Cortisol zu inaktivem Cortison konvertiert (Benediktsson et al., 1997). So wird verhindert, dass Glukokortikoide aus dem mütterlichen Kreislauf dem fetalen Organismus schaden können. Es gibt synthetische Glukokortikoide, die nicht, oder nicht vollständig, von der 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase verstoffwechselt werden. Hierzu gehört z.B. Betamethason und Dexamethason, die u.a. zur Lungenreifung bei drohender Frühgeburt eingesetzt werden, um ein neonatales Atemnotsyndrom zu verhindern (Liggins and Howie, 1972). Dieses Standardverfahren verringert heutzutage die Frühgeborenen-Mortalität und -Morbidity (Iqbal et al., 2012). Andere synthetische Glukokortikoide, wie z.B. Prednisolon werden in größerem Maße inaktiviert und zeigen somit nur wenig Wirkung auf den fetalen Organismus (Murphy et al., 2007).

Allgemeine häufige Nebenwirkungen einer Glukokortikoidtherapie unabhängig von einer Schwangerschaft sind in Tabelle 1 dargestellt. Diese sind abhängig von der Dosis und der Therapiedauer, sowie der Grunderkrankung (Hoes et al., 2009). Dabei sind sie häufiger und ausgeprägter bei längerer Therapiedauer und höherer Dosierung (Saag et al., 1994). Die Nebenwirkungen können diverse Organe und Organsysteme betreffen und in ihrer Ausprägung von für den Patienten unangenehm (cushingoides Erscheinungsbild) bis lebensgefährlich (schwere Infektionen) variieren. Eine ausgedehnte Metaanalyse von Da Silva et al. aus dem Jahr 2006 kommt zu dem Ergebnis, dass die Nebenwirkungen einer niedrig dosierten Glukokortikoidtherapie (7,5 mg Prednisolon-Äquivalent oder weniger pro Tag) in der Literatur wahrscheinlich überschätzt werden und die Evidenz für eine ausgeprägte Toxizität dieser *low dose*-Therapie nur schwach ist (Da Silva et al., 2006). Bei höherer Dosierung können sowohl Wirkung, als auch Nebenwirkung der Glukokortikoide von der *low dose*-Therapie abweichen

(Buttgereit et al., 2002). Hierbei sollte jedoch bedacht werden, dass Glukokortikoide je nach Erkrankung ein unterschiedliches Nebenwirkungsspektrum aufweisen können. So ist z.B. die Osteoporose bei Erkrankungen des rheumatoiden Formenkreises (Rheumatoide Arthritis oder Vaskulitiden) nicht unbedingt eine häufige Nebenwirkung von Glukokortikoiden. Korczowska et al haben hierzu im Jahr 2008 den Knochenmineralgehalt und die Knochenmineraldichte von 62 Frauen mit aktiver rheumatoider Arthritis mit einer Kontrollgruppe von 178 gesunden Frauen verglichen. Ein Teil der Patientinnen wurde mit *low-dose* Glukokortikoiden (8,7 mg pro Tag) behandelt, wobei die Gruppe der erkrankten Frauen noch einmal in Patientinnen mit und ohne Vorbehandlung mit Glukokortikoiden unterteilt wurden. Die Forscher kamen zu dem Ergebnis, dass nach 12 Monaten kein gesteigerter Knochenmetabolismus in der mit Glukokortikoiden behandelten Gruppe der erkrankten Patientinnen ohne vorangegangene Glukokortikoidtherapie aufgetreten war. Bei Erkrankungen des rheumatoiden Formenkreises kommt es durch eine erhöhte Interleukin-6 Produktion zu einer krankheitsassoziierten sekundären Osteoporose. Der fehlende Anstieg des Knochenabbaus unter Glukokortikoidtherapie bei den erkrankten Patientinnen ohne vorherige Glukokortikoidtherapie begründeten die Forscher mit einer durch die Immunsuppression erreichte, in der Studie nachgewiesenen, reduzierten Interleukin-6 Produktion. Letztlich postulieren die Autoren eine Aufhebung der durch Glukokortikoide ausgelösten sekundären Osteoporose durch den immunsuppressiven Effekt mittels verringerter Interleukin-6 Synthese bei nicht vorbehandelten an rheumatoider Arthritis erkrankten Patientinnen (Korczowska et al, 2008).

Organsystem	Nebenwirkung
Muskuloskeletal	Osteoporose, Myopathie
Endokrinologisch/Metabolisch	Glukoseintoleranz und Diabetes, Fettumverteilung, Gewichtszunahme, Störung der Sexualhormonsekretion
Kardiovaskulär	Dyslipidämie, Atherosklerose, Störungen im Wasser- und Elektrolythaushalt, Ödeme, Nierenfunktionsstörung, Hypertension
Dermatologisch	Kutane Atrophie, Akne, Hirsutismus
Ophthalmologisch	Glaukom, Katarakt
Gastrointestinal	Dyspeptische Ulzera, Pankreatitis
Immunsystem	Virale, bakterielle Infektionen
Psychologisch	Steroidpsychose, Stimmungsschwankungen
Neurologisch	Kopfschmerzen, Schwindel, Tinnitus

Tabelle 1: Häufige Nebenwirkungen von Glukokortikoiden (Da Silva et al., 2006)

Zurzeit wird eine Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungen erfolgreich mit Glukokortikoiden während der Schwangerschaft therapiert. Ein Beispiel aus der Endokrinologie ist die Therapie weiblicher Feten von Eltern mit einem Adrenogenitalen Syndrom zur Verhinderung ihrer Virilisierung (Speiser et al., 2010). Weitere Beispiele sind systemischer Lupus erythematodes (SLE), Asthma bronchiale oder Multiple Sklerose (MS). Dabei gilt die Anwendung synthetischer Glukokortikoide als sicher.

Da vor allem Frauen im gebärfähigem Alter an SLE erkranken, sind Schwangerschaften bei betroffenen Patienten nicht selten (Mitchell et al., 2010). SLE ist eine systemische Autoimmunerkrankung, die so gut wie jedes Organ betreffen kann. Eine besondere Komplikation, vor allem in der Schwangerschaft, ist die Lupusnephritis. Die Lupusnephritis bei SLE geht mit einem erhöhten Risiko für Spontanabort, Frühgeburlichkeit und intrauteriner Wachstumsretardierung einher (Ramin et al., 2006). Da viele *first line*-Medikamente zur Therapie der

Lupusnephritis, wie Mycophenolatmofetil und Cyclophosphamid, in der Schwangerschaft kontraindiziert sind, wird die nötige Immunsuppression mit einer Kombination aus Glukokortikoiden, Azathioprin und Calcineurin-Inhibitoren erreicht (Stanhope et al., 2012). Niedrig dosiertes Prednison und Prednisolon (5-10 mg/Tag) gelten als sichere Medikamente während der gesamten Schwangerschaft, ohne die Gefahr, eine fetale Nebenniereninsuffizienz auszulösen (EBPG Expert Group on Renal Transplantation, 2002; Ostensen and Forger, 2009).

Kapitel 2 Ziele der Arbeit

Die Erkenntnis, dass eine Hyperthyreose, gerade bei Morbus Basedow, in der Schwangerschaft gut eingestellt werden muss, ist in der medizinischen Versorgung angekommen. Das Problem wird wahrgenommen und ernst diskutiert. Der Aspekt der iatrogenen fetalen Hypothyreose durch Thyreostatika-Therapie der Mutter kommt immer wieder zur Sprache, und es wird davor gewarnt, die Dosierung der Medikamente unvorsichtig zu erhöhen und sich immer wieder auf die fetale Schilddrüsenfunktion zu fokussieren. Leider wurde noch kein Lösungsvorschlag, wie man dieses Problem angehen könnte, genannt. Alternativen sind Thyreoidektomie und Radiojodtherapie, wobei letztere aufgrund der Strahlenbelastung in der Schwangerschaft streng kontraindiziert ist. Auch von einer Thyreoidektomie während der Schwangerschaft wird eher abgeraten. Die Therapie mit Glukokortikoiden ist bei thyreotoxischer Krise und Morbus Basedow bedingter Ophthalmopathie bereits Standard (Schott, 2013).

Wir stellten deshalb die Frage, ob der Einsatz von Glukokortikoiden auch bei Problemen mit der Einstellung einer hyperthyreoten Stoffwechsellage in der Schwangerschaft sinnvoll sein kann. Dabei legten wir ein besonderes Augenmerk darauf, ob Glukokortikoide über die Konversionshemmung hinaus (z.B. über die Immunsuppression) einen positiven Effekt auf den Krankheitsverlauf ausüben könnten.

Ziel der Arbeit war die Identifizierung und Auswertung von Fällen, bei denen eine unterstützende Glukokortikoidtherapie während einer Schwangerschafts-Hyperthyreose zum Einsatz kam. Die Arbeit soll ein erster Schritt darstellen, den Einsatz von Glukokortikoiden auch bei Schwangeren systematisch zu evaluieren und Evidenz für oder gegen ihren Einsatz in diesen medizinischen Situationen zu erarbeiten. Dabei soll die Frage, ob der Einsatz von Glukokortikoiden als nützlich im klinischen Management eingeschätzt wurde, im Fokus stehen. Statistische Analysen sollen dabei helfen, die generierten Daten zu objektivieren.

Kapitel 3 Patienten und Methoden

Um Fälle zu finden, bei denen Glukokortikoide zur Therapie eines Morbus Basedow in der Schwangerschaft genutzt wurden, wurden die Archive des Universitätsklinikums Düsseldorf durchsucht. Die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität hatte keine Einwände gegen die Zulassung der Studie (#4026). Zwischen 2002 und 2011 wurden 199 Männer und 1112 Frauen in der Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie aufgrund eines Morbus Basedows behandelt (Abbildung 2). 32 Patientinnen waren während der Behandlung schwanger, von ihnen wurden 28 Patientinnen konservativ mit Thyreostatika therapiert. Vier schwangere Patientinnen erhielten zusätzlich Glukokortikoide und werden im Ergebnisteil näher beschrieben. Die 28 konservativ behandelten Patientinnen wurden im Hinblick auf die natürliche Veränderung der TRAK-Spiegel während der Schwangerschaft untersucht. Bei 10 von diesen 28 Patientinnen wurde ein Kontrollspiegel im Schwangerschaftsverlauf erhoben.

Eine zweite Patientenkohorte, bestehend aus 41 männlichen (n=15) und weiblichen (n=26) hyperthyreoten Patienten, die Glukokortikoide aus anderer Indikation außer endokriner Ophthalmopathie erhalten hatten, wurden im Hinblick auf die Glukokortikoidwirkung untersucht. Die Kontrollgruppe bestand aus hyperthyreoten, mit Glukokortikoiden therapierten Patienten, deren Hyperthyreose nicht autoimmuner Genese war, sondern durch autonome Adenome verursacht wurde. Hier fanden sich zwischen 2004 und 2014 4808 Patienten mit autonomen Adenomen, von denen 7 mit Glukokortikoiden und 4801 konservativ therapiert wurden.

Der Krankheitsverlauf der für die Studie in Frage kommenden Patientinnen wurde retrospektiv in Hinsicht der auftretenden Klinik, Schilddrüsenhormonkonzentrationen, Schwangerschaftsverlauf und Pharmakotherapie untersucht. Die Medikation mit Prednisolon und Prednison wurde anhand der Äquivalenzdosis $4 \text{ mg Prednisolon} = 5 \text{ mg Methylprednisolon}$ zur Vergleichbarkeit als Dosisäquivalenz erfasst.

Im Rahmen der klinischen Symptomatik wurden typische Zeichen einer Hyperthyreose erfasst, u.a. Tremor, Tachykardie, vermehrtes Schwitzen,

Hitzeunverträglichkeit und Gewichtsverlust.

Die Schilddrüsenparameter im Blut wurden vor allem vor und nach Gabe von Glukokortikoiden genauer analysiert. Dabei galten folgende Normwerte: TSH 0,4-4,20 μ IU/ml, fT3 2,6-5,1 ng/l, fT4 9,1-19,1 ng/l. Die Schilddrüsenhormone wurden mittels Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) ermittelt. Dies ist ein präzises und hoch sensitives Detektionsverfahren, welches Elektrochemie und Spektrometrie kombiniert. Zum Nachweis von Hormonen im Serum verwendet man aufgrund ihres geringen Molekulargewichtes die kompetitive Variante dieses Tests. Dazu geht man in drei Arbeitsschritten vor. Zuerst wird die Patientenprobe mit spezifischen Antikörpern, welche mit einem Rutheniumkomplex markiert sind, vermischt. Nach einer Inkubationszeit von einigen Minuten werden Streptavidinbeschichtete, paramagnetische Mikropartikel und biotinylierte Antigene zur Probe gegeben, sodass sich ein Antikörper-Antigen-Komplex bildet, der über die Interaktion von Biotin und Streptavidin an die Mikropartikel bindet. Im letzten Schritt wird, nach erneuter Inkubationszeit, das Gemisch in die Messzelle gebracht. Dort lagern sich die Immunkomplexe mithilfe eines Magneten an der Arbeitselektrode ab. Hier findet durch die elektrische Spannung die Elektrochemilumineszenz-Reaktion zwischen den Immunkomplexen und einem Oxidationsmittel (Tripropylamin-Radikal) statt. Die dabei auftretende Lichtemission wird mit einem Photomultiplier gemessen und daraus die entsprechende Konzentration errechnet. So kann die genaue Hormonkonzentration, z.B. von TSH, errechnet werden (Renz, 2009).

Die Schwangerschaft der Patientinnen wurde hinsichtlich ihres normalen Verlaufs analysiert. Hierbei wurde vor allem auf Komplikationen, wie frühzeitige Wehen, Spontanabort und Wachstumsinderung des ungeborenen Kindes geachtet.

In Bezug auf die Pharmakotherapie war es von großem Interesse zu differenzieren, welche Nebenwirkungen die Thyreostatika und die Glukokortikoide hervorriefen. Ein besonderes Augenmerk wurde auf die Thyreostatika-Dosis und ihr Einsparpotential bei Kombination mit Glukokortikoiden gelegt.

Die statistischen Daten wurden mit dem *Shapiro-Wilk normality* Test, gefolgt vom *Wilcoxon signed rank* Test oder – bei Normalverteilung – einem gepaarten T-Test

ausgewertet (GraphPad Prism 4.03, San Diego, CA, USA).

Zum Vergleich und für die Diskussion wurde PubMed Medline der National Library of Medicine der USA, nach Publikationen in diesem Fachgebiet durchsucht. Die Suchbegriffe in unterschiedlicher Kombination waren: hyperthyroidism, Grave('s), pregnancy, glucocorticoids, corticosteroids. Letztendlich konnten 18 Publikationen von Relevanz zum Thema gefunden werden.

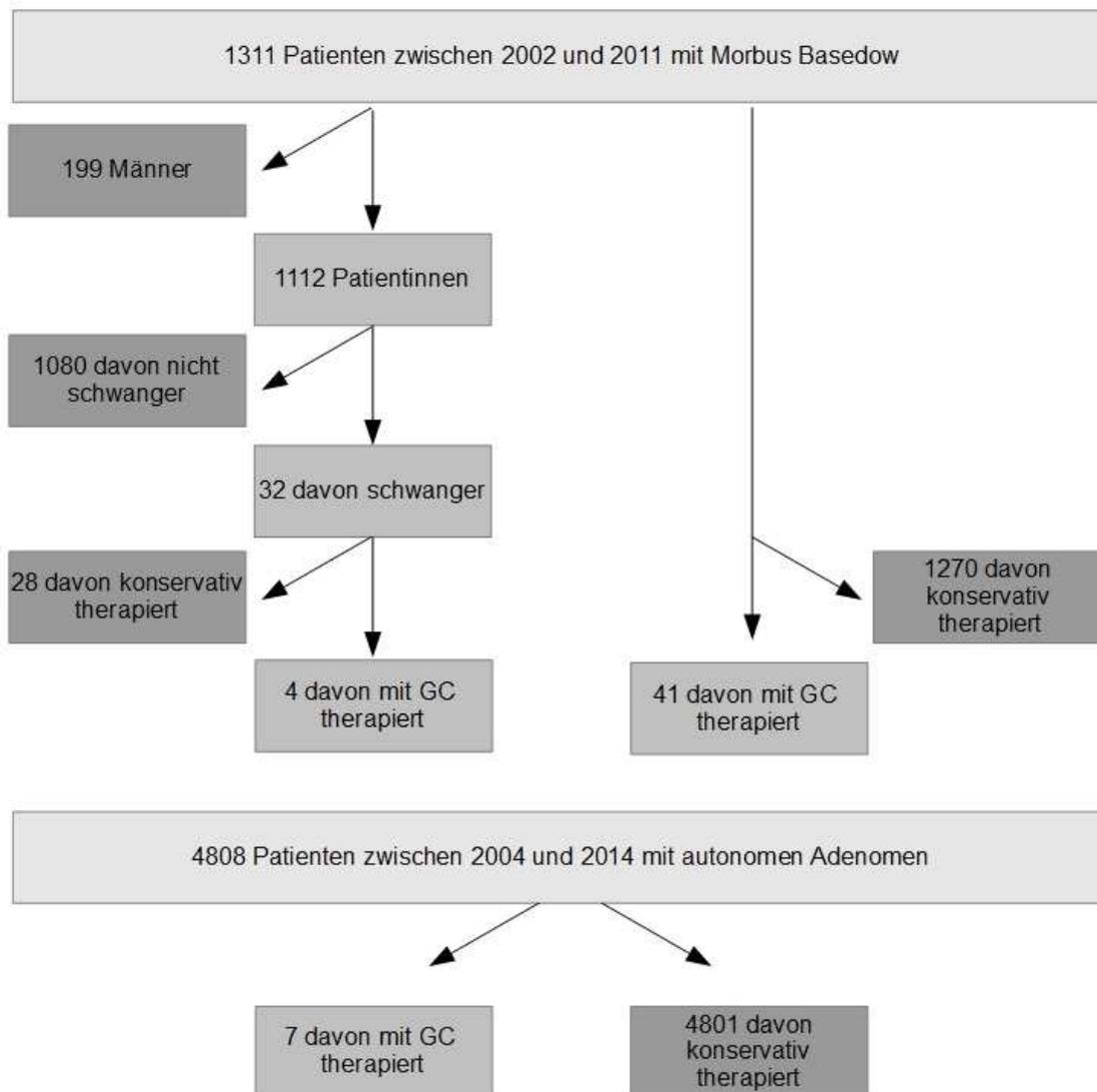


Abbildung 2 Diagramm zur Methodik der Patientenrecherche. GC: Glukokortikoide

Kapitel 4 Ergebnisse

Eine Übersicht über die Recherche in unserem Patienteninformationssystem und unserem Klinikarchiv findet sich in Abbildung 2.

Im diesem Kapitel werden zunächst die vier klinischen Fälle schwangerer Morbus Basedow-Patientinnen näher beschrieben, die nicht nur Thyreostatika, sondern auch eine systemische Glukokortikoidtherapie erhielten. Eine Übersicht der klinischen Angaben wie Alter, Schwangerschaftswoche bei Erstvorstellung, relevante Diagnosen und Dosis der zugeführten Glukokortikoide liefert Tabelle 2. Tabelle 3 zeigt eine Übersicht der Schilddrüsenhormonkonzentrationen vor und nach Glukokortikoidgabe.

Fall	Alter in Jahren	Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der Erstvorstellung	Diagnosen	Glukokortikoiddosis pro Tag als Prednisolon-Äquivalent in mg
1	29	10	Morbus Basedow	20
2	35	22	Morbus Basedow, Medikamentös-toxischer Leberschaden unter PTU	3,2
3	29	17	Morbus Basedow	7,5
4	41	9	Morbus Basedow, Adrenogenitales Syndrom bei homozygotem 21-Steroidhydroxylasedefekt	5

Tabelle 2: Übersicht der klinischen Angaben und der Glukokortikoiddosis der Fälle 1 bis 4

Außerdem werden in diesem Kapitel unter der Überschrift „Ergebnisse der statistischen Analyse“ die Ergebnisse der statistischen Analyse der erhobenen Daten aus den unterschiedlichen Patientengruppen, dargestellt.

Fall	Parameter	normal	vor GC-Gabe	nach GC-Gabe (Dauer der GC-Therapie mind. 5 max. 7 Tage)
1	TSH [mIU/l]	0,40-4,20	<0,1	0,55
	fT3 [ng/l]	2,6-5,1	4,9	2,8
	fT4 [ng/l]	9,1-19,1	8,9	9,4
2	TSH [mIU/l]	0,40-4,20	<0,01	keine eigenen Daten vorhanden
	fT3 [ng/l]	2,6-5,1	12,3	6,8
	fT4 [ng/l]	9,1-19,1	40,9	26,0
3	TSH [mIU/l]	0,40-4,20	<0,01	<0,01
	fT3 [ng/l]	2,6-5,1	9,9	4,5
	fT4 [ng/l]	9,1-19,1	32,6	28,8
4	TSH [mIU/l]	0,40-4,20	keine eigenen Daten vorhanden	3,31
	fT3 [ng/l]	2,6-5,1	keine eigenen Daten vorhanden	2,6
	fT4 [ng/l]	9,1-19,1	keine eigenen Daten vorhanden	9,0

Tabelle 3 Ergebnisse der Laboruntersuchung von Fall 1-4 vor und nach Glukokortikoidgabe

4.1 Fall 1

Die Patientin stellte sich im Alter von 29 Jahren mit Herzrasen, Schlafstörungen, Schwitzen/Hitzegefühl, Durchfall, Müdigkeit, Palpitationen, Tremor sowie Rötung, Juckreiz und Trockenheit der Augen in der endokrinologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf vor. Dabei empfand sie das Hitzegefühl, das Herzrasen, den Tremor und die Erschöpfung vordergründig. Anamnestisch bestand ein 5 Jahre zuvor diagnostizierter Morbus Basedow, der seit 2 Wochen mit PTU (3×50 mg) behandelt wurde. Zuvor hatte der Hausarzt der Patientin eine Therapie mit Thiamazol eingeleitet, die jedoch aufgrund eines Exanthems abgebrochen wurde. Es folgte der Wechsel zu PTU, das zuvor in etwa einjähriger Therapie zu einer Euthyreose geführt hatte. Zum Vorstellungszeitpunkt bestand eine Schwangerschaft in der 10. Woche. In der

Schwangerschaft hat sich ein symptomatisches und laborchemisch nachgewiesenes Rezidiv des Morbus Basedows entwickelt.

In der körperlichen Untersuchung zeigte sich die Patientin normalgewichtig und in gutem Allgemeinzustand. Ihr Blutdruck lag bei 125/85 mmHg, ihr Puls war regelmäßig, die Frequenz lag bei 84/min. Es fiel ein diskreter Ruhetremor auf.

Die Labordiagnostik zeigte ein supprimiertes TSH von $<0,03 \mu\text{IU/ml}$, sowie erhöhte freie Schilddrüsenhormone: freies T3 8,7 ng/l, freies T4 29 ng/l. Zwei Wochen später fand sich eine Verschlechterung der Stoffwechsellage (TSH $<0,03 \mu\text{IU/ml}$, fT4 39 ng/l, fT3 9,2 ng/l) mit nachweisbaren TRAK (11,3 IU/l) trotz medikamentöser Therapie. In der Schilddrüsenultraschalluntersuchung zeigte sich ein diffus echoarmes Schilddrüsenparenchym mit vermehrter Perfusion ohne abgrenzbare Herdbefunde.

Die Symptome und die Befunde aus der Sonographie und der endokrinen Funktionsdiagnostik bestätigten die Verdachtsdiagnose eines Rezidivs des Morbus Basedows. Aufgrund des Verlaufs schien die seit 2 Monaten eingesetzten 150 mg PTU pro Tag zur Therapie der manifesten Hyperthyreose nicht auszureichen. Daher wurde zunächst eine Verdopplung der Dosis auf $6 \times 50 \text{mg}$ PTU, also 300 mg pro Tag vorgenommen. Leider stiegen die Spiegel der Schilddrüsenhormone weiterhin an (T3 12,8 ng/l, T4 40 ng/l).

Einen Monat später stellte sich die Patientin erneut in der endokrinologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf vor. Die Patientin war nun in der 13. Schwangerschaftswoche. Die körperliche Untersuchung war unauffällig. Darüber hinaus zeigte sich die Patientin bis auf den Puls klinisch euthyreot. Der Blutdruck lag bei 128/80 mmHg, die Herzfrequenz bei rhythmischen 96/min. Die Blutuntersuchung vom gleichen Tag ergab weiterhin erhöhte Spiegel der Schilddrüsenhormone (fT3 12,8 ng/l, fT4 40,9 ng/l, TSH $< 0,01 \mu\text{IU/ml}$), was sich in den Folgeuntersuchungen bestätigte. Darüber hinaus hatte die Patientin leicht erhöhte Transaminasen (AST 41 U/l, ALT 50 U/l). Aufgrund dieses Verlaufs wurde die PTU-Dosis nochmals auf $3 \times 150 \text{mg}$ pro Tag gesteigert. Um an thyreostatischer Dosis zu sparen, wurde schließlich mit 20 mg Prednison täglich zusätzlich behandelt. Drei Wochen nach Beginn der Glukokortikoidtherapie fand sich eine verbesserte Schilddrüsenstoffwechsellage: fT3 6,8 ng/l, fT4 26 ng/l. Daraufhin wurde die Glukokortikoiddosis halbiert.

Im Verlauf fielen das fT3 und fT4, woraufhin die Prednison-Therapie mit zunächst 5 mg täglich ausgeschlichen werden sollte. Leider wurde das Kind der Patientin mit Trisomie 21 diagnostiziert, woraufhin die Patientin einen Abort plante.

4.2 Fall 2

Die Patientin wurde im Alter von 35 Jahren in reduziertem Allgemeinzustand, mit Ikterus und starkem Juckreiz in der Frauenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf stationär aufgenommen. Bei Aufnahme bestand eine Schwangerschaft in der 18+3. Schwangerschaftswoche bei bekannter präexistenter Hyperthyreose, die mit PTU (1,5×75mg) eingestellt war. Bereits zu Anfang der Schwangerschaft war die Patientin mit erhöhten Leberenzymen aufgefallen. Aufgrund der Symptomatik hegten die behandelnden Ärzte der Frauenklinik den Verdacht auf Leberversagen bis dato unklarer Genese. Die Patientin befand sich 6 Tage lang zur stationären Überwachung in der Frauenklinik.

Zur Aufnahme hatte die Patientin ein stark erhöhtes Bilirubin von 12,99 mg/dl (normal <1 mg/dl), erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH) von 425 U/l (normal <247 U/l), erhöhte Transaminasen (Alanin-Aminotransferase (ALT) 1112 U/l, normal <35 U/l, Aspartat-Aminotransferase (AST) 1738 U/l, normal <31 U/l), eine erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (g-GT) von 43 U/l (normal <38 U/l) und erhöhte alkalische Phosphatase (AP) von 212 U/l (normal 35-104 U/l). Die Konzentrationen der Schilddrüsenhormone zeigten ein supprimiertes TSH <0,1 µU/l mit normwertigem freiem T3 und T4. Hämoglobin (Hb) und Hämatokrit (Hkt) waren leicht erniedrigt (Hb 11,5 g/dl, normal 12-16 g/dl, Hkt 33,7 %, normal 37-45 %). Der Quickwert lag leicht erniedrigt bei 65 % (normal 70-130%). Die erhöhten Serumkonzentrationen der Leberenzyme gaben Anlass, ein Leberversagen anzunehmen. Das erniedrigte TSH bestätigte eine latente Hyperthyreose. Die weitere Labordiagnostik zeigte im Verlauf eine Hb-Konzentration von 11,8 g/dl, einen Hkt von 35,0%, einen INR von 1,5, Antithrombin III (ATIII) von 55% (normal 80-125%), sowie D-Dimere von 308 µg/l (normal 0-190 µg/l). Das Gesamteiweiß war leicht erniedrigt (5,84 g/dl und 6,08 g/dl, normal 6,4-8,3 g/dl), wobei Albumin erniedrigt bei 49,6% (absolut 3,0 g/dl, normal 53,4-65,1%, normal 3,5-5,7 g/dl) und Gamma-Globuline erhöht bei 22,1%

(9,7-17,9%) vorlagen. Die Transaminasen waren weiterhin stark erhöht bei 2012 U/l (AST) und 1135 U/l (ALT). Die AP lag bei 201 U/l, die Cholinesterase (CHE) bei 2578 U/l (normal 4260-7400 U/l), die LDH bei 475 U/l (normal <247 U/l), die g-GT bei 24 U/l und das alpha 1-Antitrypsin bei 264 mg/dl (normal 90-200 mg/dl). Darüber hinaus lagen TRAK von 1,9 IU/l vor. Das freie T3 und freie T4 waren normwertig (T3 4,9 ng/l, T4 13,3 ng/l). Die vorliegenden TRAK wiesen schon hier auf einen bestehenden Morbus Basedow als Ursache der latenten Hyperthyreose hin. Dieser Verdacht wurde in der Schilddrüsenultraschalluntersuchung bestätigt. Darüber hinaus wurde das Absetzen der PTU-Therapie empfohlen. Bei der körperlichen Untersuchung wog die Patientin 64,2 kg bei einer Größe von 174 cm. Ihr Allgemeinzustand war gut, wobei jedoch ein deutlicher Ikterus mit gelben Skleren und gelber Haut auffiel. Die restliche körperliche Untersuchung blieb ohne pathologischen Befund. Da initial eine autoimmune Hepatitis nicht ausgeschlossen werden konnte, wurde eine Therapie mit Prednisolon begonnen (25 mg pro Tag). Fünf Tage später zeigte das Labor ein erniedrigtes Calcium von 1,96 mmol/l (normal 2,2-2,55 mmol/l) und erniedrigten Harnstoff von 17 mg/dl (normal 21-43 mg/dl). Die Bilirubinkonzentration lag stark erhöht bei 18,99 mg/dl (normal <1 mg/dl). Das Gesamteiweiß war erniedrigt und sank auf 4,75 g/dl (normal 6,4-8,3 g/dl). Die Leberenzyme waren gesunken: LDH 387 U/l (normal <247 U/l), AST 2022 U/l (normal <31 U/l), ALT 1072 (normal <35 U/l). Hb und Hkt waren zu niedrig (Hb 10,7 g/dl, Hkt 31,0%). Die Schilddrüsenparameter zeigten immer noch ein supprimiertes TSH (<0,1 µIU/ml), sowie normales T3 (2,7 ng/l) und T4 (17,8 ng/l). Weitere klinische und laborchemische Diagnostik (Sonographie, serologische Abklärung rheumatoider Erkrankungen und Leberpunktion) wiesen auf einen medikamentös-toxischen Leberparenchymschaden hin. Die behandelnden Ärzte verdächtigten aufgrund dieses Befundes die thyreostatische Therapie mit PTU, die Leberschädigung ausgelöst zu haben.

Wiederum 5 Tage später fiel die Patientin mit kognitiven Defiziten, Dyskalkulie und Verwirrheitszuständen auf. In der Elektroenzephalographie zeigten sich epilepsietypische Potenziale. Die Patientin wurde daraufhin zur Überwachung auf die Intensivstation verlegt. Wegen fehlender sicherer Hinweise auf eine Gestose (normale Thrombozytenzahl, keine Hypertonie und nur geringe Proteinurie), sowie keine histologischen Hinweise auf eine Gestationsfettleber,

wurde die Patientin mit Magnesium behandelt. Unter dieser Therapie verschwanden die epilepsietypischen Potenziale in der Elektroenzephalographie weitestgehend. Da, wie bereits erwähnt, die medikamentös-toxische Leberschädigung am ehesten durch die thyreostatische Therapie mit PTU ausgelöst wurde, setzten die behandelnden Ärzte das Medikament ab. Die Ergebnisse der Laboruntersuchungen zeigten ein Gesamtbilirubin von nur noch 9,87 mg/dl. Die Transaminasen waren auf 120 U/l (AST) und 183 U/l (ALT) gesunken. g-GT und AP befanden sich weiterhin auf hohem Niveau mit Konzentrationen von 127 U/l g-GT und 182 U/l AP. Die Therapie zeigte Erfolg und die Symptomatik der Patientin besserte sich. Zu diesem Zeitpunkt bestand die medikamentöse Therapie aus Methylprednisolon 1×25 mg, Ranitidin 2×150 mg und Enoxaparin 20 mg. Das Methylprednisolon sollte langsam ausgeschlichen werden. Während ihres Aufenthalts für weitere 6 Tage verbesserte sich der Gesundheitszustand der Patientin. Die Laborwerte normalisierten sich stetig. Das Gesamtbilirubin lag am Tag der Entlassung nur noch bei 5,44 mg/dl, die Transaminasen sanken auf 96 U/l (AST) und 114 U/l (ALT). Die Patientin wurde in gutem Allgemeinzustand entlassen. Ihre Medikation bestand aus 4 mg Methylprednisolon, welches für weitere 14 Tage eingenommen werden sollte.

Um die Konzentrationen der Schilddrüsenhormone zu optimieren, stellte sich die Patientin 12 Tage später in der endokrinologischen Ambulanz der Universitätsklinik Düsseldorf vor. Es fiel ein reduzierter Allgemeinzustand auf. Laborchemisch zeigte sich eine periphere Hypothyreose mit T4 von 6,5 ng/l und einem TSH von 0,11 µIU/ml. Die Therapie wurde daraufhin auf Methylprednisolon 3 mg umgestellt. Die Patientin sollte aufgrund der Hypothyreose 50 µg Thyroxin am Tag einnehmen.

Zwei Monate später zeigten die Laborwerte eine Euthyreose (T3 2,5 ng/l, T4 9,7 ng/l, TSH basal 0,29 µIU/ml) unter der L-Thyroxin und Methylprednisolon-Therapie. Die TRAK lagen bei <0,1 IU/l. Lediglich der sonographische Befund mit etwas echoarmen, aber homogenem Schilddrüsenparenchym und duplexsonographischem vermehrtem intrathyreoidalem Fluss, wies noch auf einen Morbus Basedow hin. Die Methylprednisolon-Therapie konnte aufgrund der Laborwerte ausgesetzt werden. Thyroxin (50 µg) blieb weiterhin im Therapieprogramm. Wiederum etwa einen Monat später zeigte die körperliche

Untersuchung warme, weiche Haut, wie es im Sinne einer kurz andauernden Glukokortikoidexposition zu erwarten war. Es gab keine Hinweise auf eine Nebennierenrindeninsuffizienz durch die ausgeschlichene Methylprednisolon-Therapie. Probleme mit dem Glukosestoffwechsel sind nicht aufgefallen. Darüber hinaus sind weder Hypertonie noch Herzrasen aufgetreten. Die Patientin nahm weiterhin 50 µg L-Thyroxin worunter die Laborwerte eine euthyreote Stoffwechsellage ohne nachweisbare Autoantikörper gegen TSHR und thyreoidale Peroxidase zeigten.

4.3 Fall 3

Die Patientin stellte sich erstmals im Alter von 29 Jahren nach Überweisung aus einer nah gelegenen Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe im Universitätsklinikum Düsseldorf vor. Der stationäre Aufenthalt im lokalen Krankenhaus folgte einer Überweisung wegen Hypertonie und paroxysmaler Tachykardie in der rechnerisch 16+2 Schwangerschaftswoche, die während einer gynäkologischen Routineuntersuchung auffielen. Bei der gynäkologischen Aufnahmeuntersuchung waren die Blutdruckwerte im Normbereich und die Pulsfrequenz deutlich erhöht (115-138/min.). Im stationären Verlauf stieg die Temperatur auf 38,3°C. Gynäkologisch handelte es sich um eine intakte zeitgerechte Schwangerschaft. Laborchemisch konnte eine manifeste Hyperthyreose festgestellt werden. Die Laborwerte zeigten ein freies Trijodthyronin (fT3) von 8,6 ng/l, ein freies Thyroxin (fT4) von 31 ng/l, ein TSH von 0,01 µU/ml sowie ein Hb von 10,9 g/dl. Die Laborwerte bestätigten eine thyreotoxische Krise in der Schwangerschaft mit Hypertonie, Tachykardie und Hyperthermie. Daraufhin empfahlen die lokalen Internisten eine intensivmedizinische Behandlung. Wegen fehlender Betten in diesem Krankenhaus wurde die Patientin noch in der Nacht nach Düsseldorf verlegt. Bei Aufnahme im Universitätsklinikum Düsseldorf hatte die Patientin einen systolischen Blutdruck zwischen 90-140 mmHg. Neben der intensivmedizinischen Überwachung erfolgte die Therapieeinleitung mit Thiamazol 120 mg i.v., Prednisolon 200 mg i.v. und Propranolol 4×20 mg i.v. Zusätzlich erhielt die Patientin einmalig 1000 ml Ringerlösung, Urapidil 100 mg i.v. und Enoxaparin 0,2 s.c.

Während des Aufenthalts auf der Intensivstation sank die Pulsfrequenz von anfänglich 150/min auf 125/min und die Temperatur von 38,8°C auf 37,3°C. In den elektrokardiographischen Ableitungen lag stets ein Sinusrhythmus vor. Der mittlere arterielle Druck schwankte zwischen 78 und 93 mmHg. Laborchemisch zeigte sich am gleichen Tag ein Hb von 10,8 g/dl, ein Hkt von 30,6 %, ein Fibrinogen von 584 mg/dl sowie D-Dimere von 364 µg/l. Aufgrund langsamer Normalisierung der hämodynamischen Parameter wurde die Patientin am gleichen Tag erst auf eine periphere gynäkologische Station und einen Tag später auf eine endokrinologische Station verlegt. Bei der Verlegung von der gynäkologischen Station bestand die Medikation aus PTU 3×40 mg, Propranolol 4×20mg, Prednisolon 2×50 mg i.v., Magnesium 3× täglich und alpha-Methyldopa bei hohen Blutdruck-Werten. Die Patientin war während des Aufenthalts hämodynamisch stabil. Sonographisch zeigte sich weiterhin eine intakte, zeitgerechte Einlingsgravidität. Die weitere medikamentöse Therapie wurde mit Thiamazol 3×20 mg, Propranolol 4×20 mg, Magnesium 3× täglich und Prednisolon 60 mg fortgeführt. Wegen des verbesserten Allgemeinzustands und den verbesserten Laborparametern wurde zwei Tage später die Thiamazol-Dosis von 3×20 mg auf 2×20 mg gesenkt. Der Blutdruck pendelte sich während dieser Therapie auf Werte zwischen 130/75 mmHg und 100/70 mmHg ein. Die Herzfrequenz lag bei durchschnittlich 110/min. Die Patientin hatte kein Fieber. Laborchemisch zeigte sich insgesamt eine Verbesserung der Schilddrüsenhormonspiegel: fT4 sank von 37,9 ng/l auf 28,8 ng/l, fT3 von 9,9 ng/l auf 4,5 ng/l. Das TSH blieb während des gesamten stationären Aufenthalts unter 0,01 µIU/ml. Das gesamt T3 fiel von 2,3 ng/ml auf 2,0 ng/ml und das gesamt T4 von 221,8 ng/ml auf 244,6 ng/ml. Blutbild, Differentialblutbild sowie Leberenzyme waren durchweg unauffällig. Nach vier Tagen erfolgte die Umstellung von Thiamazol auf PTU 3×75 mg.

Schließlich wurde die Patientin in gutem Allgemeinzustand und stabilem Blutdruck entlassen. Ihre Medikation bei Entlassung waren PTU 3×75 mg, Propranolol 3×20 mg, Magnesium 3× täglich, Kalium Brausetabletten nach Kaliumspiegel, sowie Prednisolon 7,5 mg, welches im Verlauf abzusetzen war. Die Patientin wurde in die ambulante Weiterbetreuung in der endokrinologischen Ambulanz eines weiteren nahgelegenen Krankenhauses entlassen.

4.4 Fall 4

Die Patientin stellte sich aufgrund einer Schwangerschaft bei diversen Vorerkrankungen in der endokrinologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf vor. Die Patientin hatte einen bekannten homozygoten 21-Hydroxylasedefekt mit adrenogenitalem Syndrom, sowie einen im Morbus Basedow in Remission. Sie wurde im Vorfeld aufgrund eines Nebennierenadenoms unilateral adrenaletomiert. Es lagen bereits zwei Aborte nach Spontanschwangerschaft, sowie mehrfach erfolglose *in vitro*-Fertilisationsversuche zurück. Ihre Medikation bestand zum Zeitpunkt der Untersuchung aus Hydrocortison, L-Thyroxin 50 µg, sowie Heparin, welches aufgrund eines *Human Platelet Antigen* Genotyp 1a/1b vor einer möglichen stationären Aufnahme vorsorglich ein dosiert wurde. Der Grund der stationären Aufnahme war eine erneute Einstellung der Glukokortikoidtherapie in der Schwangerschaft, um eine kritische Nebenniereninsuffizienz durch Dosisanpassung zu vermeiden.

Die Laborwerte zum Vorstellungszeitpunkt zeigten bezüglich des Morbus Basedows normwertiges TSH (3,31 µIU/ml). Außerdem lag laborchemisch bei erhöhten Serumkonzentrationen von Cortisol und erniedrigtem Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEAS) eine Hyperandrogenämie vor. Diese sollte zunächst mit einem Wechsel vom abendlich eingenommenen Hydrocortison auf täglich 1 mg Prednisolon therapiert werden. Zeitgleich wurde die restliche Hydrocortisonmenge auf 5-10 mg morgens und 10 mg mittags gesteigert. Der Morbus Basedow schien aufgrund des normalen TSH-Spiegels in Remission zu sein. Die behandelnden Ärzte empfahlen eine Jodid-Substitution von 100-150 µg pro Tag. Die Patientin stellte sich im Verlauf der folgenden Wochen mehrmals erneut zur Kontrolle der Laborwerte in der endokrinologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf vor.

Der TSH-Spiegel lag weiterhin normwertig bei 3,2 µIU/l. Die Jodid Substitution schien also keine Veränderung des sich in Remission befindlichen Morbus Basedow hervorzurufen. Das 17-Hydroxyprogesteron war immer noch erhöht (3,7 ng/ml, normal 0,2-1,8 ng/ml). Die ACTH Konzentration blieb normwertig bei 9,9 ng/l bis 21,8 ng/l (normal 5-60 ng/l). Das Blutbild zeigte eine leichte Anämie mit einem Hb von 11,5 g/dl (normal 12-14 g/dl) und einem Hkt von 35,1 % (normal 37-45 %). Die Erythrozytenzahl lag erniedrigt bei 3,64 Mio./µl (normal 4-5,2

Mio./ μ l). Aufgrund dieser Ergebnisse gingen die behandelnden Ärzte von einer gut eingestellten hormonellen Situation aus. Die Patientin litt allerdings unter extremer Müdigkeit, sodass die Hydrocortisondosis auf zunächst 25 mg pro Tag gesteigert wurde. Dabei sollte die Prednisolondosis nicht verändert werden. Die nächste Vorstellung der Patientin erfolgte in der 25. Schwangerschaftswoche. Die Kardiotokographie war ohne pathologischen Befund. Die Patientin klagte über Knochenschmerzen und geschwollene Knie ohne nachweisbaren Rheumafaktor im Blut, woraufhin sie zum Rheumatologen überwiesen wurde. Die laborchemische Untersuchung zeigte weitestgehend Laborparameter im Normbereich. Lediglich das 21-Desoxycortisol lag erhöht bei 50,7 ng/dl (normal 2-15 ng/dl). Die Glukokortikoiddosis mit 25 mg Hydrocortison und 1,25 mg Prednisolon schien den behandelnden Ärzten daher ausreichend. Auch die Müdigkeitssymptomatik hatte sich laut Aussage der Patientin gebessert. Das TSH lag weiterhin im Normbereich (2,03 μ IU/ml) und ließ die Weiterbehandlung mit Jodid und L-Thyroxin zu. In der 30. Schwangerschaftswoche zeigte die Laboruntersuchung eine leichte periphere Hypothyreose mit fT3 von 2,6 ng/l (normal 2,6-5,1 ng/l) und fT4 von 9,0 ng/l (normal 9,1-19,1 ng/l), sodass eine Dosisescalation der Jodidsubstitution auf 200 μ g pro Tag empfohlen wurde. Dabei war eine Verschlechterung des Morbus Basedow unwahrscheinlich. Ab der 33. Schwangerschaftswoche sollte die Hydrocortisondosis auf 35 mg pro Tag und ab der 37. Schwangerschaftswoche auf 40 mg pro Tag gesteigert werden. In der 36. Schwangerschaftswoche fielen erhöhtes 17-Hydroxyprogesteron (8,0 ng/ml; normal 0,2-1,8 ng/ml) und erhöhtes 21-Desoxycortisol (213,2 ng/dl; normal 2-15 ng/l) auf, was die behandelnden Ärzte zu einer weiteren Dosissteigerung des Hydrocortisons auf 45 mg pro Tag veranlasste. Die leichte Hypothyreose hatte sich gebessert und der TSH-Spiegel war normwertig. Dabei konnten weder TRAK, noch Thyreoperoxidase-Antikörper (TPO-AK) nachgewiesen werden. Zur Vorbereitung der geplanten Sectio, rieten die behandelnden Ärzte zu einer intravenösen Gabe von 100 mg Hydrocortison am Tag der Geburtseinleitung. Darüber hinaus sollte die Patientin am Tag nach der Sectio 60 mg, am zweiten Tag danach 40 mg Hydrocortison erhalten. Nach dieser langsamen Dosisreduktion wurde der Patientin empfohlen mit der ursprünglichen Dosis fortzufahren, mit der sie vor der Schwangerschaft gut eingestellt war. Die Entbindung ihrer Tochter verlief komplikationslos.

4.5 Ergebnisse der statistischen Analyse

Tabelle 4 liefert eine Übersicht der Kohorten, dessen Ergebnisse der laborchemischen Untersuchung der Schilddrüsenhormone und/oder Antikörper in die statistische Analyse einfließen und deren Altersverteilung. Hierzu gehören nicht-schwangere Morbus Basedow Patientinnen und Patienten mit einem autonomen Schilddrüsenadenom, die mit Glukokortikoiden behandelt wurden, sowie schwangere Morbus Basedow-Patientinnen, die eine konservative Therapie erhielten.

Es fanden sich in der Gruppe der schwangeren Morbus Basedow Patientinnen ohne Glukokortikoidtherapie 28 Datensätze mit TRAK-Messungen zu mindestens zwei verschiedenen Zeitpunkten bei 10 Patientinnen. Die durchschnittliche *follow-up* Zeit betrug 145 Tage. Bei den 10 Patientinnen mit Messungen zu zwei verschiedenen Zeitpunkten sanken die TRAK-Konzentrationen während der Schwangerschaft signifikant (im Mittel 1,73fach, P-Wert 0,002).

In der Gruppe nicht schwangerer Basedow-Patienten, die mit Glukokortikoiden behandelt wurden, waren TRAK-Kontrollen und Schilddrüsenhormon-Spiegel bei 17 von 30 Patienten verfügbar. Die mittlere Glukokortikoid-Dosis lag bei 28,8 mg Prednisolon-Äquivalent mit einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 35 (mind. 5/ max. 129) Tagen. Die mittlere *follow up*-Zeit lag bei 66,1 Tagen zwischen der ersten und letzten Kontrolle der Schilddrüsenfunktionstests. Abbildung 3 zeigt die Änderung der Konzentration von freien Schilddrüsenhormonen und Autoantikörpern. Die mittleren Konzentrationen von fT4 und fT3 waren jeweils 3,6 und 4,7-mal niedriger nach der Glukokortikoidbehandlung (siehe 3a und b). Die TRAK-Spiegel sanken nach der Glukokortikoidbehandlung signifikant um den Faktor 8,7 (siehe 3c P-Wert 0,003). Die mittlere *follow-up* Zeit lag bei 71,6 Tagen.

Die durchschnittliche Glukokortikoid-Dosis der Autonomie-Patienten betrug 26,1 mg Prednisolon Äquivalent mit einer durchschnittlichen Therapiedauer von 78 Tagen. fT4- und fT3-Spiegel sanken im Mittel um den Faktor 1,7 und 2,5 (P=0,036 bzw. 0,039) nach der Glukokortikoidtherapie bei einer durchschnittlichen *follow-up* Zeit von 121 Tagen.

Abbildung 4 zeigt den signifikanten Abfall der Schilddrüsenhormonkonzentration bei Patienten mit autonomen Adenomen nach der Glukokortikoidtherapie. Die

mittleren Konzentrationen von fT4 und fT3 waren durchschnittlich jeweils 1,7- und 2,2-fach niedriger nach der Glukokortikoidtherapie.

Die Graphen der Abbildung 5 vergleichen die relative (Ratio) und absolute (Differenz) Veränderung der Schilddrüsenhormone vor und während/nach einer Glukokortikoidtherapie von Basedow- und Schilddrüsenadenom-Patienten. Während die Differenz (also Konzentration nach Glukokortikoidgabe subtrahiert von der Konzentration vor Glukokortikoidgabe) von T3 und T4 in den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich war (Abbildung 5a und 5b, $P=0,071$ bzw. $0,088$), konnte ein signifikant höherer relativer Abfall (also Konzentration vor Glukokortikoidgabe geteilt durch Konzentration nach Glukokortikoidgabe) der T4-Konzentration während der Glukokortikoidtherapie bei Morbus Basedow Patienten beobachtet werden (Abbildung 5c, $P=0,042$). Auch der Abfall der Serumkonzentration von T3 war stärker bei Morbus Basedow Patienten, erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (Abbildung 5d, $P=0,126$).

Während der Schwangerschaft sanken die Serum-TRAKs signifikant ab (Abbildung 6a, $P=0,024$). Im Vergleich der Veränderung der TRAKs stellte sich ein 5,1-fach größerer Abfall bei Patienten mit Glukokortikoidtherapie als bei konservativ behandelten schwangeren Patientinnen heraus, ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen (Abbildung 6b, $P=0,056$).

Tabelle 4: Übersicht über die Patientengruppen und deren Altersverteilung

Patientengruppe (Diagnose und Therapie)	Durchschnittliches Alter in Jahren (+/- Standardabweichung)
nicht schwanger, Morbus Basedow und Glukokortikoide	46,6 (+/- 16,7)
autonomes Schilddrüsenadenom und Glukokortikoide	63,4 (+/-15,9)
Schwangere mit Morbus Basedow ohne Glukokortikoide	31,2 (+/- 9,1)

Abbildung 3

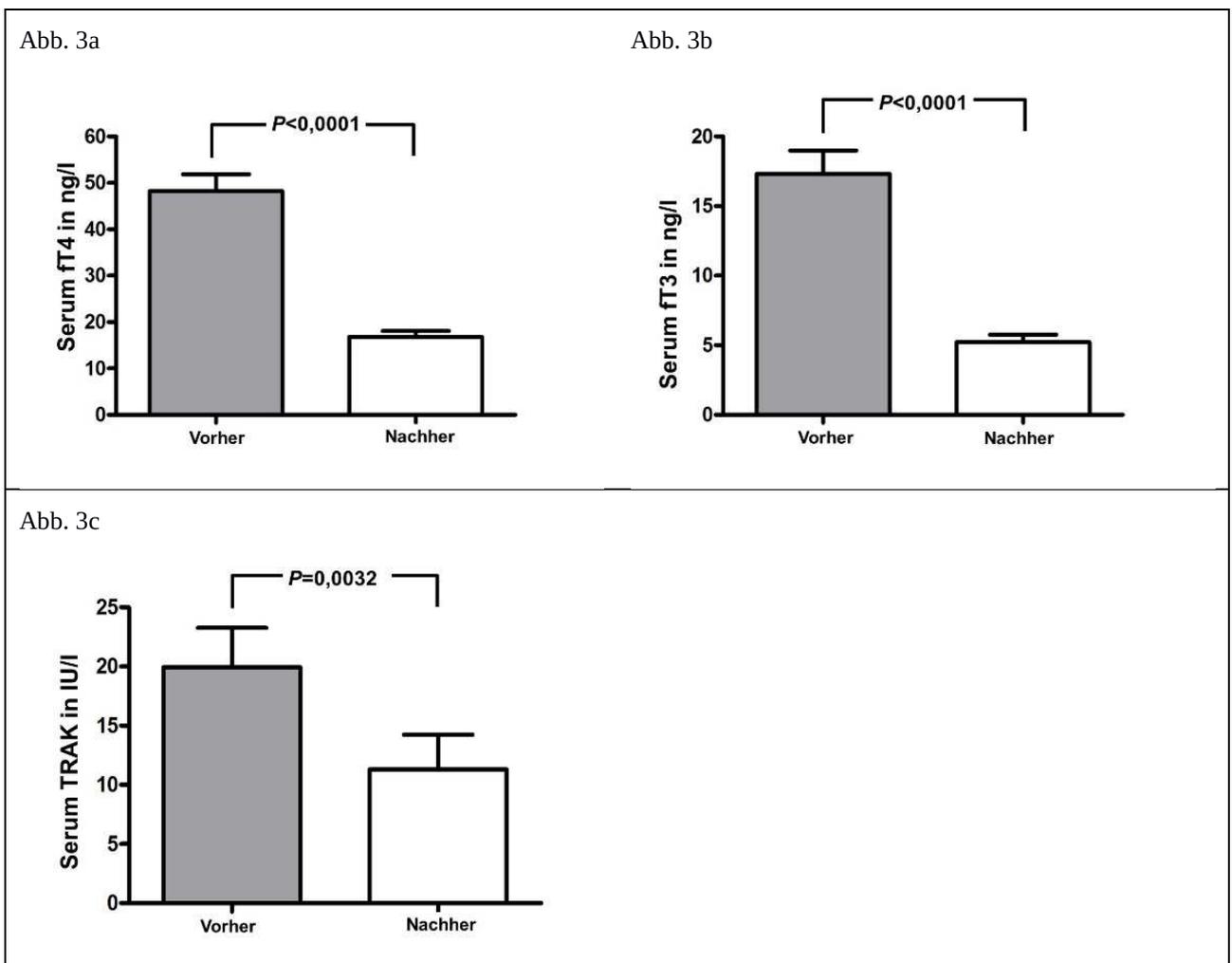


Abbildung 3: Konzentrationen von freien Schilddrüsenhormonen (Abb. 3a freies T4 und 3b freies T3) und Schilddrüsenantikörpern (Abb. 3c) vor und im Verlauf einer Glukokortikoidtherapie bei Morbus Basedow-Patienten. Sowohl die Schilddrüsenhormone als auch die TRAK-Werte waren nach der Glukokortikoidtherapie signifikant niedriger.

Abbildung 4

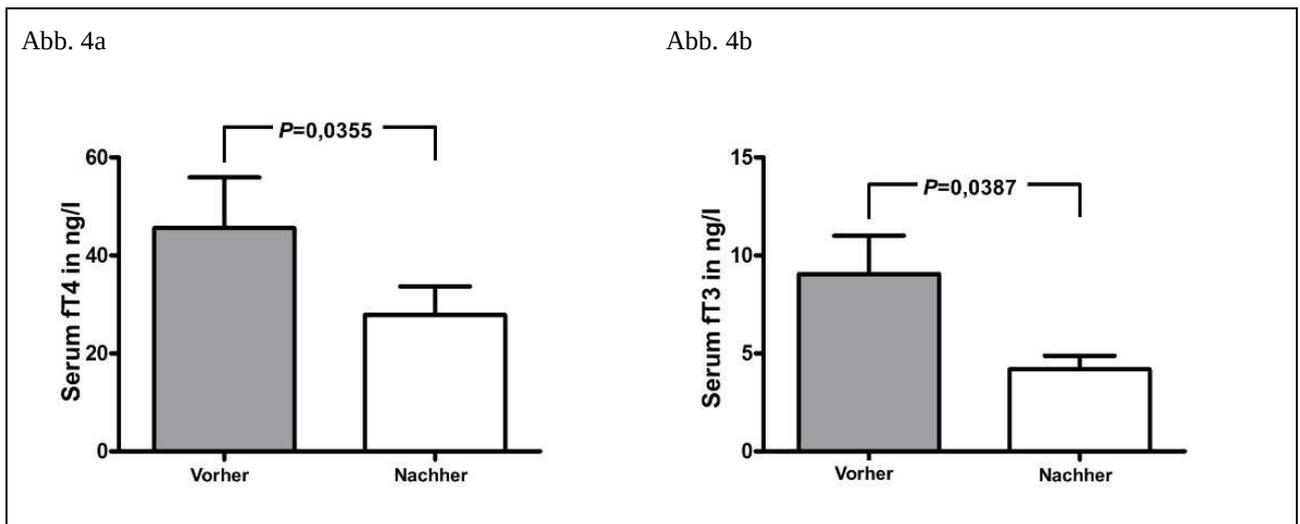


Abbildung 4: Konzentration von freien Schilddrüsenhormonen (Abb. 4a freies T4 und 4b freies T3) vor und nach Glukokortikoidtherapie bei Patienten mit autonomen Schilddrüsenadenomen. Die mittlere Konzentration von fT4 (Abb. 4a) und von fT3 (Abb. 4b) waren vor der Glukokortikoidtherapie durchschnittlich 1,7-fach bzw. 2,2-fach höher.

Abbildung 5

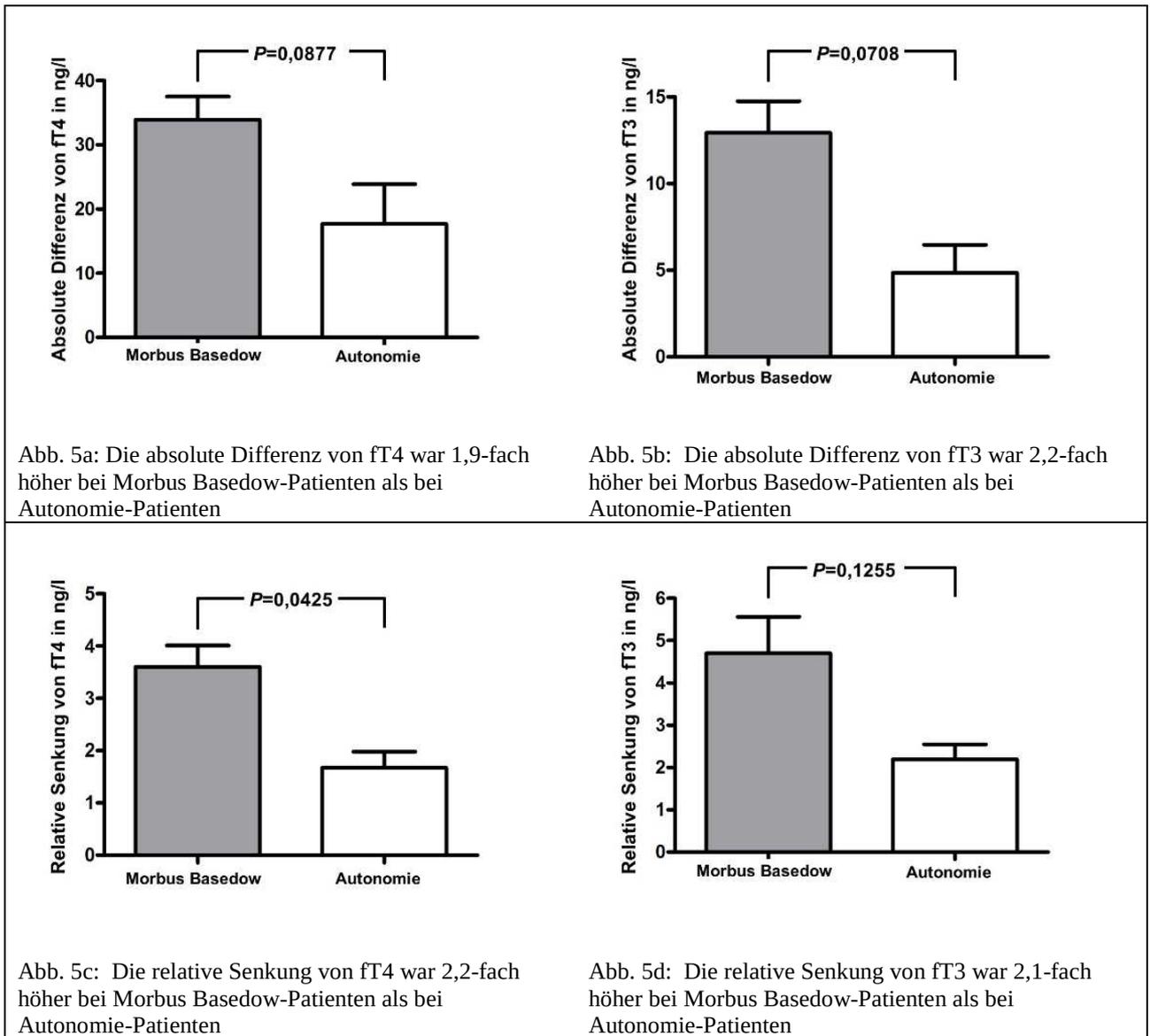


Abbildung 5: Absolute (Abb. 5a und 5b) und relative (Abb. 5c und 5d) Konzentrationsänderung von freien Schilddrüsenhormonen (Abb. 5a und 5c fT4 und Abb. 5b und 5d fT3) vor und nach Glukokortikoidtherapie bei Patienten mit Morbus Basedow und autonomen Schilddrüsenadenomen

Abbildung 6

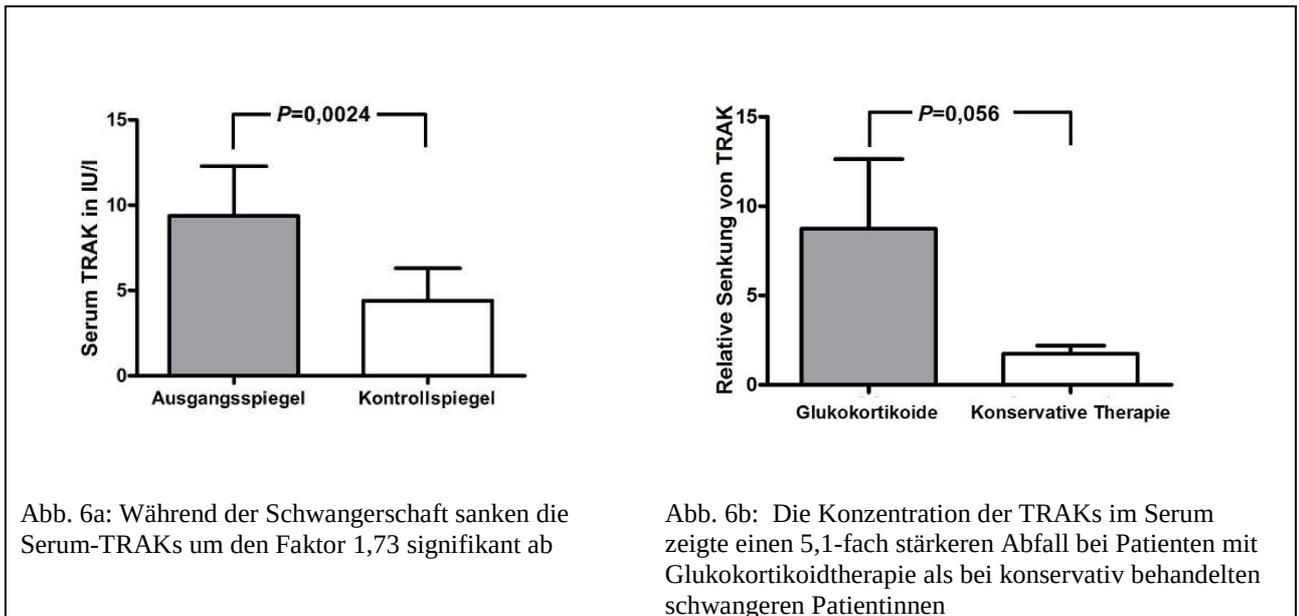


Abb. 6a: Während der Schwangerschaft sanken die Serum-TRAKs um den Faktor 1,73 signifikant ab

Abb. 6b: Die Konzentration der TRAKs im Serum zeigte einen 5,1-fach stärkeren Abfall bei Patienten mit Glukokortikoidtherapie als bei konservativ behandelten schwangeren Patientinnen

Abb.6: Konzentration von Schilddrüsenantikörpern schwangerer Patientinnen unter konservativer Therapie mit Thyreostatika im Verlauf der Schwangerschaft (Abb. 6a) und Vergleich der relativen Senkung der TRAK-Konzentration zwischen konservativ-therapierten und Glukokortikoid-behandelten Patientinnen (Abb. 6b)

Kapitel 5 Diskussion

Morbus Basedow ist eine Autoimmunerkrankung, die aufgrund der gegen den TSHR gerichteten Antikörper eine Hyperthyreose verursachen kann (Rapoport et al., 1998). Therapieoptionen beinhalten eine Medikation mit Thyreostatika, wie z.B. PTU oder MMI (Stagnaro-Green et al., 2011; De Groot et al., 2012). Darüber hinaus werden Glukokortikoide aufgrund ihrer antiinflammatorischen Wirkung eingesetzt (Krassas 2001). Außerdem hemmen sie die Konversion von inaktivem T4 zu aktivem T3 (Nayak und Burman, 2006). Diese Annahmen passen zu unserer Beobachtung, dass die mittlere Serumkonzentration von fT4, fT3 und TRAK schwangerer Morbus Basedow Patientinnen signifikant nach Glukokortikoidtherapie sanken (Abbildung 3). Interessanterweise sanken nicht nur die T3-Spiegel, sondern auch die T4-Konzentration, was darauf schließen lässt, dass nicht nur die konversionshemmende Wirkung der Glukokortikoide zu diesem Ergebnis geführt hat. Ein Argument für die spezifische Wirkung bei Morbus Basedow ist auch, dass die Senkung der freien T4-Konzentrationen statistische Signifikanz trotz der wenigen Patienten erreichte, während die Konversionshemmung bei den Schwangeren mit Morbus Basedow und den Schwangeren mit Schilddrüsenautonomie statistisch nicht unterschiedlich war. Des Weiteren führte die Gabe von Glukokortikoiden zu einer stärkeren Senkung der Schilddrüsenhormone bei Morbus Basedow Patienten als bei Patienten mit autonomen Adenomen (Abbildung 5c). Während sich die absolute Differenz vor und nach Glukokortikoidtherapie zwischen fT3 und fT4 nicht signifikant zwischen den Gruppen unterschieden, war das relative Verhältnis zwischen initialem und postinterventionellem fT4 bei Patienten mit Morbus Basedow signifikant höher als bei Adenom-Patienten. Außerdem war der Abfall des Serum-fT3 nach Glukokortikoidtherapie bei Morbus Basedow Patienten stärker als bei Adenom-Patienten, ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen. Die TRAK-Spiegel bei schwangeren Basedow-Patientinnen, die konservativ behandelt wurden, sanken zwar im Durchschnitt während der Schwangerschaft, doch der Abfall war bei Glukokortikoid-therapierten Patienten stärker (Abbildung 7). In Anbetracht dieser statistischen Ergebnisse, kann man schlussfolgern, dass eine Glukokortikoidtherapie bei Patienten mit Morbus Basedow effektiver ist als bei Patienten mit Schilddrüsenautonomie, Dies ist möglicherweise auf die

immunsuppressive Wirkung der angewandten Glukokortikoide zurückzuführen und nicht allein auf Konversionshemmung. Somit ist ein positiver Einfluss der Glukokortikoidtherapie auf den Krankheitsverlauf bei Morbus Basedow zu diskutieren.

Trotz alledem werden Glukokortikoide nicht zur Therapie der Thyreotoxikose während der Schwangerschaft empfohlen (De Groot et al., 2012; Stagnaro-Green et al., 2011). Gründe dieser Zurückhaltung sind womöglich die Abwesenheit von Studien mit schwangeren, hyperthyreoten Frauen, sowie beschriebene Fälle von Frühgeburtlichkeit und geringem Geburtsgewicht unter Glukokortikoidtherapie oder - in höherer Dosierung - ein erhöhtes Risiko für Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (Bracken et al., 2003; Carmichael and Shaw, 1999).

Nichtsdestotrotz werden Glukokortikoide zur Therapie anderer autoimmun vermittelter Erkrankungen verschiedener Organsysteme, wie z.B. Nephritiden, Vaskulitiden, Rheumatoider Arthritis oder Multiple Sklerose, eingesetzt. Die Anwendung von Glukokortikoiden in der Schwangerschaft bei diesen Erkrankungen ist dank einer Fülle empirischer Daten, die die Sicherheit und Effizienz dieser Therapie belegen, voll etabliert (Ostensen and Forger, 2009; Tandon et al., 2006).

Der systemische Lupus erythematoses erhöht während der Schwangerschaft das Risiko einer Präeklampsie, sowie einer Früh- oder Fehlgeburt (Stanhope et al., 2012). Eine gefürchtete Komplikation ist außerdem die Lupusnephritis, welche mit einem erhöhten Risiko für Spontanabort, Frühgeburtlichkeit und intrauteriner Wachstumsretardierung einhergeht (Ramin et al., 2006). Da viele *first line*-Medikamente, wie Mycophenolatmofetil und Cyclophosphamid, in der Schwangerschaft kontraindiziert sind, wird die nötige Immunsuppression mit einer Kombination aus Glukokortikoiden, Azathioprin und Calcineurin Inhibitoren erreicht (Stanhope et al., 2012). Niedrig dosiertes Prednison und Prednisolon (5-10 mg/Tag) gelten als sichere Medikamente während der gesamten Schwangerschaft, ohne die Gefahr eine fetale Nebenniereninsuffizienz auszulösen (EBPG Expert Group on Renal Transplantation, 2002; Ostensen and Forger, 2009).

Eine weitere Erkrankung aus dem rheumatischen Formkreis, die regelmäßig mit Glukokortikoiden behandelt wird, ist die rheumatoide Arthritis. Auch hier gelten

Medikamente der ersten Wahl bei nicht-schwangeren Patienten häufig als in der Schwangerschaft kontraindiziert (Bermas, 2014). Glücklicherweise bessern sich während der Schwangerschaft bei vielen Patientinnen die Symptome ihrer Erkrankung. Bedarf es doch einer Therapie, werden Glukokortikoide auch während der Schwangerschaft in möglichst niedriger Dosierung empfohlen (Barbhaiya and Bermas, 2013; Makol et al., 2011).

Darüber hinaus werden intravenöse Glukokortikoide zur Therapie eines akuten Schubs der Multiplen Sklerose empfohlen. Da ein Großteil der Multiplen Sklerose-Patientinnen in gebärfähigem Alter ist, sind Schwangerschaften häufig. Glukokortikoide gelten als sicher während der Schwangerschaft, jedoch wird empfohlen Prednison, Prednisolon und Methylprednisolon aufgrund ihrer höheren Metabolisierungsrate in der Plazenta anderen Glukokortikoiden vorzuziehen (Houtchens and Kolb, 2013).

Es wird kontrovers diskutiert, ob Glukokortikoide tatsächlich das Risiko kongenitaler Anomalien erhöhen. Eine systematische Metaanalyse aus dem Jahr 2000 kam zu dem Ergebnis, dass Feten unter Glukokortikoideinfluss ein 3,4-fach erhöhtes Risiko für eine Lippen-Kiefer-Gaumenspalte aufwiesen (Park-Wyllie et al., 2000). Eine Fall-Kontroll-Studie des National Birth Defects Prevention Study zeigte lediglich ein 1,7-fach erhöhtes Risiko für kongenitale Anomalien (Carmichael et al., 2007). Allen gemeinsam ist die Beobachtung, dass vor allem im ersten Trimenon ein erhöhtes Risiko bestehe. Eine prospektive kontrollierte Studie aus Israel mit 311 Schwangeren unter Glukokortikoidtherapie konnte hingegen kein erhöhtes Risiko für kongenitale Anomalien dokumentieren (Gur et al., 2004). Es stellt sich also die Frage, wie sehr die Therapie mit Glukokortikoiden im ersten Trimester wirklich das Risiko für Lippen-Kiefer-Gaumenspalten erhöht. Nach aktueller Studienlage kann man davon ausgehen, dass das Risiko allenfalls geringfügig erhöht ist.

Selbstverständlich sollten auch allgemeine, von der Schwangerschaft unabhängige Nebenwirkungen von systemischen Glukokortikoiden, wie in Kapitel 1.6.3 in Tabelle 1 dargestellt, bedacht werden. Aufgrund der Abhängigkeit des Auftretens und der Ausprägung von Nebenwirkungen von Dosis und Therapiedauer, ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse zu empfehlen.

Eine Thyreotoxikose während der Schwangerschaft erhöht das Risiko einer Präeklampsie. Fetale Komplikationen können intrauterine

Wachstumsretardierung, geringes Geburtsgewicht und Fehlgeburtlichkeit sein (Millar et al., 1994; Weetman, 2000; Luton et al., 2005). Die Therapie mit Thyreostatika kann aufgrund ihrer Plazentagängigkeit eine fetale Hypothyreose auslösen (Miyata et al., 2007; Lembet et al., 2005; Bliddal et al., 2011; Gruner et al., 2001; Davidson et al., 1991). Viele Einzelberichte in der Literatur beschreiben Fälle, bei denen es zur fetalen Struma und reduzierter Schilddrüsenfunktion des Kindes unter der thyreostatischen Therapie gekommen ist (Miyata et al., 2007; Lembet et al., 2005; Bliddal et al., 2011; Gruner et al., 2001; Davidson et al., 1991). Folgen einer Hypothyreose des ungeborenen Kindes sind je nach Zeitpunkt in der Entwicklung unterschiedlich. Die fetale Schilddrüse beginnt schon nach 10 Wochen Schilddrüsenhormone selbst zu produzieren. Das Maximum wird vermutlich in der 35. Schwangerschaftswoche erreicht (Glinöer et al., 1990). Der häufigste Grund einer fetalen Hypothyreose ist ein Jodmangel der Mutter und somit auch des ungeborenen Kindes (Polak and Luton, 2014). Schilddrüsenhormone, egal ob maternalen oder fetalen Ursprungs, sind essentiell für die Entwicklung des kindlichen Nervensystems. Auf der Grundlage experimenteller Studien ist davon auszugehen, dass vor allem die neuronale Differenzierung, die Entwicklung neuronaler Prozesse und die Synaptogenese von Schilddrüsenhormonen abhängig sind (Eayrs, 1960). Die Proliferation von Neuronen der Großhirnrinde, der Cochlea und den Basalganglien findet größtenteils im zweiten Trimenon statt (Cao et al., 1994). Im dritten Trimenon erhöht sich vor allem die Masse des Gehirns (Dobbing, 1974). Eine Hypothyreose des Fetus unabhängig von seiner Entstehung ist also unbedingt zu vermeiden, um eine gesunde und vollständige Entwicklung des kindlichen Nervensystems zu gewährleisten. Eine weitere Nebenwirkung der thyreostatischen Therapie ist die Erhöhung der Leberenzyme im Serum durch PTU sowie einer Agranulozytose der Mutter (Hackmon et al., 2012; Taylor and Vaidya, 2012; Mutharasan et al., 2012). Die Nebenwirkungen von PTU sind anders als bei MMI dosisunabhängig (Sequeira et al., 2011). Toxisches Leberversagen unter PTU wird in der Literatur als seltene, aber potentiell tödliche Komplikation beschrieben und führte auch in einer unserer Fallbeschreibungen zur stationären Überwachung einer schwangeren Patientin. Laut Berichten der *US Food and Drug Administration* (FDA) starben 13 von 32 Patienten, die unter PTU eine ernstzunehmende Leberinsuffizienz entwickelten, elf von den 32 PTU-Patienten benötigten eine

Lebertransplantation (Kuehn, 2009). Es bedarf wahrscheinlich keiner weiteren Erläuterung, dass lebensbedrohliches Leberversagen sowohl für die Mutter als auch das ungeborene Kind eine ernstzunehmende Komplikation darstellt und unbedingt vermieden werden muss.

Die genaue Pathophysiologie des Morbus Basedow ist noch ungeklärt. Ursachen und Mechanismen der Antikörperbildung sind Gegenstand aktueller Forschung. Auch die immunsuppressive Wirkung von Glukokortikoiden ist noch nicht vollständig auf molekularer Ebene geklärt. Dennoch gibt es Hinweise, dass die durch synthetische Glukokortikoide erreichte Immunsuppression auch in die Mechanismen der Krankheitsentstehung der Autoimmunhyperthyreose eingreifen kann.

Hier können, soweit von dem aktuellen Kenntnisstand der Forschung ausgehend, Glukokortikoide nützlich sein. Die adaptive Immunität, bestehend aus antigenpräsentierenden Zellen, B- und T-Lymphozyten, wird auf verschiedenen Wegen von Glukokortikoiden beeinflusst. Sie reduzieren die Anzahl zirkulierender Lymphozyten der B- und T-Zellreihe, wobei die Wirkung auf die Konzentration der T-Zellen stärker ist (Slade and Hepburn, 1983). Die Anzahl der T-Zellen im zirkulierenden Blut verringert sich durch verschiedene Mechanismen. Zum einen fördern sie die Emigration ins Gewebe fördern, sodass die Konzentration aktiver T-Zellen in der peripheren Blutbahn abnimmt (Fauci et al., 1976). Zum anderen begünstigen Glukokortikoide die T-Zell-Apoptose, z.B. indem sie in die Kommunikation mit Interleukin 2, ein wichtiger Faktor für die T-Zell-Proliferation, eingreifen (Lanza et al., 1996). Sie inhibieren nicht nur die Bindung von Interleukin 2 an den Interleukin 2-Rezeptor, sondern hemmen auch dessen Signaltransduktion (Horst and Flad, 1987; Paliogianni et al., 1993). Im Gegensatz hierzu wird die Anzahl zirkulierender B-Zellen weniger reduziert. Hierzu ist außerdem die Administration höherer Dosen Glukokortikoide notwendig (Slade and Hepburn, 1983). Nach nur zwei- bis vierwöchiger Gabe von Glukokortikoiden bleibt die Anzahl der B-Zellen zwar so gut wie unverändert, ein deutlicher Rückgang in der Antikörperproduktion (v.a. IgG) kann aber dennoch beobachtet werden (Settipane et al., 1978).

Wie in Kapitel 1.3 erläutert, spielen T-Zellen eine wichtige Rolle in der Pathogenese des Morbus Basedow. Diese werden durch die Wirkung von Glukokortikoiden in ihrer Anzahl verringert und in ihrer Funktion gestört. Auch die

Konzentration antikörperproduzierender B-Zellen, sowie die Konzentration der Morbus Basedow auslösenden Antikörper selbst werden durch die Anwendung von Glukokortikoiden reduziert. Theoretisch ist es also durchaus möglich, dass Glukokortikoide den Krankheitsverlauf der Autoimmunhyperthyreose positiv beeinflussen.

Man kann nur vermuten, wieso dieser Ansatz keine ernstzunehmende Bedeutung in der Therapie des Morbus Basedow hat. Eine Erklärung könnte in der Historie des Morbus Basedow liegen. In Deutschland wurde die klassische Trias aus Tachykardie, Exophthalmus und Struma erstmals 1840 von Carl-Adolph von Basedow beschrieben (Hadecke and Schneyer, 2005). Doch erst P.J. Moebius hat 1886 den Ursprung der Erkrankung in der Schilddrüse erkannt (Medvei, 1982). Die Behandlung der Hyperthyreose mit dem ersten Thyreostatikum Thiouracil wurde 1943 von E. B. Astwood entwickelt (Astwood und Astwood, 1984). Auch MMI wurde schon 1951 zur Behandlung der Thyreotoxikose eingesetzt (Taylor et al., 1951). Die ersten Veröffentlichungen, die den Morbus Basedow mit Autoantikörpern in Verbindung bringen, lassen sich jedoch erst in den Sechziger Jahren finden (Hales et al., 1961; Adams, 1965). Man hatte also schon bevor man die Rolle des Immunsystems in der Pathogenese des Morbus Basedows erkannte, ein potentes, wirksames Medikament zur Behandlung der Hyperthyreose entdeckt. Der Fokus der Forschung lag daher möglicherweise in der Entwicklung weiterer Thyreostatika, statt in der Behandlung der ursächlichen Autoantikörperbildung. Das könnte der Grund dafür sein, dass Glukokortikoide zwar aufgrund ihrer konversionshemmenden Wirkung zur Therapie der Thyreotoxikose und der endokrinen Ophthalmopathie zum Einsatz kommen, jedoch nicht in der medikamentösen Behandlung eines klassischen Morbus Basedow routinemäßig eingesetzt werden.

In diesem Sinne stellten wir uns die Frage, ob der Einsatz von Glukokortikoiden zur Therapie der Hyperthyreose bei schwangeren Morbus Basedow Patientinnen eine passende Ergänzung zur klassischen Medikation mit Thyreostatika sein könnte. Unsere Daten sind jedoch nicht dafür geeignet, die Sicherheit dieser Therapie in den gegebenen Dosierungen zu beweisen. Nichtsdestotrotz konnten wir zeigen, dass unter Glukokortikoidtherapie die gewünschte Abnahme der Schilddrüsenhormonkonzentration im Serum bei Patienten mit Morbus Basedow

stärker war, als bei Patienten mit autonomen Adenomen der Schilddrüse. Interessanterweise konnten wir diesen Effekt auch bei der Konzentration von fT4 beobachten, was ein Hinweis darauf sein könnte, dass die Konversionshemmung von T4 zu T3 nicht der einzige Wirkmechanismus sein könnte. Auch die Konzentration von TRAK im Serum sank während unserer Studie, was als Ergebnis der immunsupprimierenden Wirkung der verabreichten Glukokortikoide interpretiert werden könnte.

Kapitel 6 Schlussfolgerung

In Anbetracht unserer Ergebnisse bei den Fallbetrachtungen, beim Vergleich der unterschiedlichen Patientengruppen von hyperthyreoten Schwangeren mit bzw. ohne Morbus Basedow sowie Morbus Basedow-Patienten mit bzw. ohne Glukokortikoidtherapie, und der Literaturrecherche, sind wir zu dem Entschluss gekommen, dass die Anwendung von Glukokortikoiden zur Therapie der Autoimmunhyperthyreose in der Schwangerschaft in den Fokus der zukünftigen Forschung gebracht werden sollte. Unsere Daten stützen die theoretisch abgeleiteten Gedanken, dass die immunsuppressive Wirkung von synthetischen Glukokortikoiden nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft den Krankheitsverlauf des Morbus Basedow positiv beeinflusst. Diese Annahme wird durch unsere Ergebnisse der statistischen Analyse unterstützt. Hier zeigte sich ein stärkerer Abfall der Schilddrüsenhormone bei Autoimmunhyperthyreose als bei autonomen Adenomen. Wir nehmen daher an, dass sich nicht nur die Konversionshemmung der Glukokortikoide, sondern auch die erreichte Immunsuppression positiv auf den Krankheitsverlauf des Morbus Basedow auswirkt. Auch unsere Falluntersuchung kam zu dem Ergebnis, dass Glukokortikoide in der Schwangerschaft anwendbar sind und helfen können, die Eskalation der Thyreostatika-Dosis zu minimieren. Letztendlich sind die positiven Erfahrungen mit der Therapie mit systemischen Glukokortikoiden in der Schwangerschaft bei anderen Autoimmunerkrankungen ein ausschlaggebender Punkt für die Sicherheit dieser Medikamente während der Gestation. Dennoch muss das Risiko-Nutzen-Verhältnis einer Glukokortikoidtherapie in jedem Einzelfall abgewogen werden. Abschließend kann man festhalten, dass es an Daten fehlt, um einen standardmäßigen Einsatz von Glukokortikoiden zur Therapie des Morbus Basedows in der Schwangerschaft zu rechtfertigen. Dabei sollte man bedenken, dass das Auslassen dieser wertvollen Therapieoption auch zu schlechteren Verläufen führen kann. Die Thyreostatika-induzierte Hypothyreose des Fetus wird regelmäßig in den Leitlinien zum *Management* von Morbus Basedow in der Schwangerschaft als ernstzunehmende Komplikation erwähnt. Alternativen zur dieser Medikation werden jedoch kaum vorgeschlagen. Die Autoren sind sich einig, dass eine Hypothyreose des ungeborenen Kindes, egal ob iatrogen oder anderer Genese, zu schweren Defiziten in der Entwicklung

führen kann. Leider fehlt es an Daten die durch die Hypothyreose ausgelösten Entwicklungsdefizite in konkreten Zielwerten wie z.B. frühkindliche Entwicklung, Schulabschluss oder Intelligenz darzustellen. Da solche Zielwerte multifaktoriell beeinflusst werden, ist es ohnehin schwierig, diese allein auf eine fetale Hypothyreose zurückzuführen. Hier hilft nur die theoretische und logische Überlegung, dass eine eingeschränkte fetale Entwicklung, z.B. des zentralen Nervensystems, auch zu einer verzögerten frühkindlichen Entwicklung, verminderten Intelligenz oder niedrigerem Bildungsabschluss führt.

Natürlich kann auch eine nicht ausreichend therapierte Hyperthyreose bei Morbus Basedow durch die in der Arbeit beschriebenen Komplikationen das Wohl und die gesunde Entwicklung des Kindes gefährden. Man darf nicht außer Acht lassen, dass eine Hyperthyreose durch eine mögliche Fehlgeburt das Leben des Kindes, und unter Umständen der Mutter, bedroht.

Zusammenfassend sind wir davon überzeugt, dass die Glukokortikoidtherapie nicht nur in theoretischer Überlegung, sondern auch evidenzbasiert, eine hilfreiche Therapieoption bei Morbus Basedow in der Schwangerschaft sein kann und sich weitere Forschung in diese Richtung lohnt.

Literatur

- Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, Mandel SJ, and Stagnaro-Green A. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8 Suppl):S1-47.
- Adams DD Pathogenesis of the hyperthyroidism of grave's disease. *Br Med J*, 1965;17;1(5441):1015-9.
- Ain KB, Mori Y, and 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(4):689-96
- Alfadhli E and Gianoukakis AG. Management of severe thyrotoxicosis when the gastrointestinal tract is compromised. *Thyroid*, 2011;21(3):215-20.
- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017 Mar;27(3):315-389.
- Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P 2013 Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab* 98(11):4373–4381
- Astwood EB and Astwood EB. Landmark article May 8, 1943: Treatment of hyperthyroidism with thiourea and thiouracil. By E.B. Astwood. *JAMA*, 1984;6;251(13):1743-6.
- Bahn RS and Heufelder AE. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *N. Engl. J. Med.*, 1993; 11;329(20):1468-75
- Ball R, Freedman DB, Holmes JC, Midgley JE, and Sheehan CP. Low-normal concentrations of free thyroxin in serum in late pregnancy: physiological fact, not technical artefact. *Clin. Chem.*, 1989;35(9):1891-6.
- Ban Y, Davies TF, Greenberg DA, Concepcion AS, Osman R, Oashi T, and Tomer Y. Arginine at position 74 of the HLA-DR beta1 chain is associated with Graves' disease. *Genes Immun.*, May 2004;5(3):203-8.
- Barbero P, Valdez R, Rodriguez H, Tiscornia C, Mansilla E, Allons A, Coll S, and Liascovich R. Choanal atresia associated with maternal hyperthyroidism treated with methimazole: a case-control study. *Am. J. Med. Genet. A*, Sep 2008;146A(18):2390-5.
- Barbhaiya M and Bermas BL. Evaluation and management of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis during pregnancy. *Clin. Immunol.*, Nov 2013;149(2):225-35.
- Bartalena L. Recent achievements in studies on thyroid hormone-binding proteins. *Endocr. Rev.*, Feb 1990;11(1):47-64.
- Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Lepri A, and Pinchera A. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N. Engl. J. Med.*, Nov 1989;321(20):1349-52.
- Benediktsson R, Calder AA, Edwards CR, and Seckl JR. Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: a key regulator of fetal glucocorticoid exposure. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, Feb 1997;46(2):161-6.
- Bermas BL. Non-steroidal antiinflammatory drugs, glucocorticoids and disease modifying anti-rheumatic drugs for the management of rheumatoid arthritis before and during pregnancy. *Curr Opin Rheumatol*, May 2014;26(3):334-40.
- Bliddal S, Rasmussen AK, Sundberg K, Brocks V, Skovbo P, and Feldt-Rasmussen U. Graves' disease in two pregnancies complicated by fetal goitrous hypothyroidism: successful in utero treatment with levothyroxine. *Thyroid*, Jan 2011;21(1):75-81.
- Bloom SL, Sheffield JS, McIntire DD, and Leveno KJ. Antenatal dexamethasone and decreased birth weight. *Obstet Gynecol*, 97, Apr 2001;97(4):485-90.
- Bracken MB, Triche EW, Belanger K, Saftlas A, Beckett WS, and Leaderer BP. Asthma symptoms,

severity, and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies. *Obstet Gynecol*, Oct 2003;102(4):739-52.

Brauer VF, Paschke R. [Molecular aetiology of nodular goitre -- consequences for therapy?]. *Zentralbl Chir*. Oct 2004;129(5):356-62.

Budenhofer BK, Ditsch N, Jeschke U, Gartner R, and Toth B. Thyroid (dys-) function in normal and disturbed pregnancy. *Arch. Gynecol. Obstet.*, Oct 2012;287(1):1-7.

Burch HB and Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am*, Jun 1993;22(2):263-77.

Burrow GH. Thyroid status in normal pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, Aug 1990;71(2):274-5.

Buttgereit F, da Silva JA, Boers M, Burmester GR, Cutolo M, Jacobs J, Kirwan J, Kohler L, Van Riel P, Vischer T, and Bijlsma JW. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann. Rheum. Dis*. Aug 2002;61(8):718-22.

Cao XY, Jiang XM, Dou ZH, Rakeman MA, Zhang ML, O'Donnell K, Ma T, Amette, DeLong N, and DeLong GR. Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. *N. Engl. J. Med.*, Dec 1994;331(26):1739-44.

Carmichael SL and Shaw GM. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *Am. J. Med. Genet.*, Sep 1999;86(3):242-4.

Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, Werler MM, Rasmussen SA, and Lammer EJ. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, Dec 2007;197(6):585. e1-7.

Chatham WW and Kimberly RP. Treatment of lupus with corticosteroids. *Lupus*, 2001;10(3):140-7.

Clementi M, Di Gianantonio E, Pelo E, Mammi I, Basile RT, and Tenconi R. Methimazole embryopathy: delineation of the phenotype. *Am. J. Med. Genet*, Mar 1999;83(1):43-6.

Da Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR, Boers M, Saag KG, Ines LB, de Koning EJ, Buttgereit F, Cutolo M, Capell H, Rau R, and Bijlsma JW. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann. Rheum. Dis.*, Mar 2006;65(3):285-93.

Davidson KM, Richards DS, Schatz DA, and D. Fisher DA. Successful in utero treatment of fetal goiter and hypothyroidism. *N. Engl. J. Med.*, Feb 1991;324(8):543-6.

Davis LE, Lucas MJ, Hankins GD, Roark ML, and Cunningham FG. Thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, Jan 1989;160(1):63-70.

De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, Eastman CJ, Lazarus JH, Luton D, Mandel SJ, Mestman J, Rovet J, and Sullivan S. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Aug 2012;97(8):2543-65.

Dobbing J. The later growth of the brain and its vulnerability. *Pediatrics*, Jan 1974;53(1):2-6.

Dowling JT, Appleton WG, and Nicoloff JT. Thyroxine turnover during human pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Dec 1967;27(12):1749-50.

Easterling TR, Schmucker BC, Carlson KL, Millard SP, and Benedetti TJ. Maternal hemodynamics in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol*, Sep 1991;78(3 Pt 1):348-52.

Eaton SE, Euinton HA, Newman CM, Weetman AP, and Bennet WM. Clinical experience of amiodarone-induced thyrotoxicosis over a 3-year period: role of colour-flow Doppler sonography. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, Jan 2002;56(1):33-8.

Eyars JT. Influence of the thyroid on the central nervous system. *Br. Med. Bull.*, May 1960;16:122-7.

EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. *Nephrol. Dial. Transplant*, 2002;17 Suppl 4:1-67.

Fatourechi V. Thyroid dermopathy and acropachy. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*, Aug 2012;26(4):553-65.

Fauci AS, Dale DC, and Balow JE. Glucocorticosteroid therapy: mechanisms of action and clinical considerations. *Ann. Intern. Med*, Mar 1976;84(3):304-15.

- Führer D, Mann K, Feldkamp J, Krude H, Spitzweg C, Kratzsch J, Schott M. Thyroid dysfunction in pregnancy. *Dtsch Med Wochenschr.* 2014 Oct;139(42):2148-52.
- Fumarola A, Di Fiore A, Dainelli M, Grani G, Carbotta G, and Calvanese A. Therapy of hyperthyroidism in pregnancy and breastfeeding. *Obstet Gynecol Surv*, Jun 2011;66(6):378-85.
- Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves' disease. *CMAJ*, Mar 2003;168(5):575-85.
- Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr. Rev.*, Jun 1997;18(3):404-33.
- Glinoe D, McGuire RA, Gershengorn MC, Robbins J, and Berman M. Effects of estrogen on thyroxine-binding globulin metabolism in rhesus monkeys. *Endocrinology*, Jan 1977;100(1):9-17.
- Glinoe D, de Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, van Steirteghem A, Kinthaert J, and Lejeune B. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, Aug 1990;71(2):276-87.
- Gruner C, Kollert A, Wildt L, Dorr HG, Beinder E, and Lang N. Intrauterine treatment of fetal goitrous hypothyroidism controlled by determination of thyroid-stimulating hormone in fetal serum. A case report and review of the literature. *Fetal. Diagn. Ther.*, 2001;16(1):47-51.
- Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, and Ornoy A. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reprod. Toxicol.*, 2004;18(1):93-101.
- Hackmon R, Blichowski M, and Koren G. The safety of methimazole and propylthiouracil in pregnancy: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can*, Nov 2012;34(11):1077-86.
- Hadecke J and Schneyer U. [Endocrinological findings in endocrine orbitopathy]. *Klin Monbl Augenheilkd*, Jan 2005 222(1):15-8.
- Hales IB, Myhill J, Rundle FF, Mackay IR, and Perry B. Relation of eye signs in Graves' disease to circulating antibodies to thyroglobulin. *Lancet*, Mar 1961;1(7175):468-9.
- Hassan MA, Miller NJ, Hamdi IM, el Adawi SA, al Zaid M, and al Awqati MA. Consideration on some hormone binding proteins patterns during pregnancy. *Horm. Metab. Res.*, Feb 1991;23(2):85-7.
- Hidal JT and Kaplan MM. Characteristics of thyroxine 5'-deiodination in cultured human placental cells. Regulation by iodothyronines. *J. Clin. Invest.*, Sep 1985;76(3):947-55.
- Hoes JN, Jacobs W, Verstappen SM, Bijlsma JW, and Van der Heijden GJ. Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Ann. Rheum. Dis*, Dec 2009;68(12):1833-8.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, and Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Feb 2002;87(2):489-99.
- Horn et al, *Biochemie des Menschen*, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2009;370-376
- Horst HJ and Flad HD. Corticosteroid-interleukin 2 interactions: inhibition of binding of interleukin 2 to interleukin 2 receptors. *Clin. Exp. Immunol*, Apr 1987;68(1):156-61.
- Hotelling DR and Sherwood LM. The effects of pregnancy on circulating triiodothyronine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Nov 1971;33(5):783-6.
- Houtchens MK and Kolb CM. Multiple sclerosis and pregnancy: therapeutic considerations. *J. Neurol.*, May 2013;260(5):1202-14.
- Iqbal M, Audette MC, Petropoulos S, Gibb W, and Matthews SG. Placental drug transporters and their role in fetal protection. *Placenta*, Mar 2012;33(3):137-42.
- Jacobson EM, Huber A, and Tomer Y. The HLA gene complex in thyroid autoimmunity: from epidemiology to etiology. *J. Autoimmun.*, 2008;30(1-2):58-62.
- George J. Kahaly, Markus Dietlein, Roland Gärtner, Klaus Mann, and Henning Dralle. Amiodaron und Schilddrüsendysfunktion. *Dtsch Arztebl*, 2007 104(51-52): A 3550-5.
- Kempers MJ, van Tijn DA, van Trotsenburg AS, de Vijlder JJ, Wiedijk BM, and Vulsma T. Central congenital hypothyroidism due to gestational hyperthyroidism: detection where prevention failed. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Dec 2003;88(12):5851-7.
- Korczywska I, Olewicz-Gawlik A, Trefler J, Hrycaj P, Krzysztof Łacki J. Does low-dose and short-term glucocorticoids treatment increase the risk of osteoporosis in rheumatoid arthritis female patients? *Clin*

Rheumatol. 2008 May;27(5):565-72.

Krassas GE, Poppe K, and Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr. Rev.*, Oct 2010;31(5):702-55.

Kuehn BM. FDA focuses on drugs and liver damage: labeling and other changes for acetaminophen. *JAMA*, Jul 2009;302(4):369-71.

Lanza L, Scudeletti M, Puppo F, Bosco O, Peirano L, Filaci G, Fecarotta E, Vidali G, and Indiveri F. Prednisone increases apoptosis in in vitro activated human peripheral blood T lymphocytes. *Clin. Exp. Immunol.*, Mar 1996;103(3):482-90.

Lembet A, Eroglu D, Kinik ST, Gurakan B, and Kuscu E. Non-invasive management of fetal goiter during maternal treatment of hyperthyroidism in Grave's disease. *Fetal. Diagn. Ther.*, 2005;20(4):254-7.

Leung AM. Thyroid function in pregnancy. *J Trace Elem Med Biol*, Jun 2012;26(2-3):137-40.

Liggins GC and Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*, Oct 1972;50(4):515-25.

Loh JA, Wartofsky L, Jonklaas J, and Burman KD. The magnitude of increased levothyroxine requirements in hypothyroid pregnant women depends upon the etiology of the hypothyroidism. *Thyroid*, Mar 2009;19(3):269-75.

Löffler/Petrides 2006, Biochemie und Pathobiochemie, Springer Lehrbuch;847-861.

Luton D, Le Gac I, Vuillard E, Castanet M, Guibourdenche J, Noel M, Toubert ME, Leger J, Boissinot C, Schlageter MH, Garel C, Tebeka B, Oury JF, Czernichow P, and Polak M. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, Nov 2005;90(11):6093-8.

Makol A, Wright K, and Amin S. Rheumatoid arthritis and pregnancy: safety considerations in pharmacological management. *Drugs*, Oct 2011;71(15):1973-87.

Mandel SJ C, Spencer CA, and Hollowell JG. Are detection and treatment of thyroid insufficiency in pregnancy feasible? *Thyroid*, Jan 2005;15(1):44-53.

C. Marcocci, M. A. Altea, and M. Leo. Treatment options for Graves' orbitopathy. *Expert Opin Pharmacother*, 13 (6): 795-806, Apr 2012;13(6):795-806.

McLachlan SM, Pegg CA, Atherton MC, Middleton SL, Clark F, and Rees Smith B. TSH receptor antibody synthesis by thyroid lymphocytes. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, Feb 1986;24(2):223-30.

Medvei VC. *[A History of Endocrinology]*. Springer Netherlands, 1982;11-13.

Menconi F, Marcocci C, and Marino M. Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmun Rev*, 2014;13(4-5):398-402.

Mestman JH. Management of thyroid diseases in pregnancy. *Clin Perinatol*, Sep 1980;7(2):371-85.

Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*, Mar 1997;40(1):45-64.

Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, Jun 2004;18(2):267-88.

Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, and Mestman JH. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol*, Dec 1994;84(6):946-9.

Mitchell K, Kaul M, and Clowse ME. The management of rheumatic diseases in pregnancy. *Scand. J. Rheumatol.*, Mar 2010;39(2):99-108.

Miyata I, Abe-Gotyo N, Tajima A, Yoshikawa H, Teramoto S, Seo M, Kanno K, Sugiura K, Tanaka T, and Eto Y. Successful intrauterine therapy for fetal goitrous hypothyroidism during late gestation. *Endocr. J.*, Dec 2007;54(5):813-7.

Momotani N and Ito K. Treatment of pregnant patients with Basedow's disease. *Exp. Clin. Endocrinol.*, May 1991;97(2-3):268-74.

Mortimer RH, Tyack SA, Galligan JP, Perry-Keene DA, and Tan YM. Graves' disease in pregnancy: TSH receptor binding inhibiting immunoglobulins and maternal and neonatal thyroid function. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, Feb 1990;32(2):141-52.

Murphy VE, Fittock RJ, Zarzycki PK, Delahunty MM, Smith R, and Clifton VL. Metabolism of synthetic

- steroids by the human placenta. *Placenta*, Jan 2007;28(1):39-46.
- Mutharasan P, Oatis W, Kwaan H, and Molitch M. Delayed anithyroid drug-induced agranulocytosis. *Endocr Pract*, 2012;18(4): e69-72.
- Nachum Z, Rakover Y, Weiner E, and Shalev E. Graves' disease in pregnancy: prospective evaluation of a selective invasive treatment protocol. *Am. J. Obstet. Gynecol*, Jul 2003;189(1):159-65.
- Nayak B and Burman K. Thyrotoxicosis and thyroid storm. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, Dec 2006;35(4):663-86, vii
- Orgiazzi J. Thyroid autoimmunity. *Presse Med*, Dec 2012;41(12 P 2): e611-25.
- Ostensen M and Forger F. Management of RA medications in pregnant patients. *Nat Rev Rheumatol*, Jul 2009;5(7):382-90.
- Paliogianni F, Ahuja SS, Balow JP, Balow JE, and Boumpas DT. Novel mechanism for inhibition of human T cells by glucocorticoids. Glucocorticoids inhibit signal transduction through IL-2 receptor. *J. Immunol.*, Oct 1993;151(8):4081-9.
- Papendieck P, Chiesa A, Prieto L, and Gruneiro-Papendieck L. Thyroid disorders of neonates born to mothers with Graves' disease. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab*, Jun 2009;22(6):547-53.
- Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, Friesen MH, Jacobson S, Kasapinovic S, Chang D, Diav-Citrin O, Chitayat D, Nulman I, Einarson TR, and Koren G. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*, Dec 2000;62(6):385-92.
- Polak M and Luton D. Fetal thyroidology. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, Mar 2014;28(2):161-73.
- Porreco RP and Bloch CA. Fetal blood sampling in the management of intrauterine thyrotoxicosis. *Obstet Gynecol*, Sep 1990;76(3 Pt 2):509-12.
- Prummel MF, Mourits MP, Blank L, Berghout A, Koornneef L, and Wiersinga WM. Randomized double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet*, Oct 1993;342(8877):949-54.
- Ramin SM, Vidaeff AC, Yeomans ER, and Gilstrap LC. Chronic renal disease in pregnancy. *Obstet Gynecol*, Dec 2006;108(6):1531-9.
- Rapoport B, Chazenbalk GD, Jaume JC, and McLachlan SM. The thyrotropin (TSH) receptor: interaction with TSH and autoantibodies. *Endocr. Rev*, Dec 1998;19(6):673-716.
- Renz, H. *Praktische Labordiagnostik*. Walter de Gruyter, 2009
- Rivkees SA and Mattison DR. Propylthiouracil (PTU) Hepatotoxicity in Children and Recommendations for Discontinuation of Use. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2009;2009:132041.
- Robbins J. Thyroxine transport and the free hormone hypothesis. *Endocrinology*, Aug 1992;131(2):546-7.
- Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, Fried MW, and Watkins P. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl.*, Aug 2004;10(8):1018-23.
- Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, Brasington R, Burmeister LF, Zimmerman B, Kohler JA, and Furst DE. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am. J. Med.*, Feb 1994;96(2):115-23.
- Schott M. [Hyperthyroidism.]. *Internist (Berl)*, Feb 2013;54(3):315-26.
- Sequeira E, Wanyonyi S, and Dodia R. Severe propylthiouracil-induced hepatotoxicity in pregnancy managed successfully by liver transplantation: A case report. *J Med Case Rep*, 2011;5:461.
- Settipane GA, Pudupakkam RK, and McGowan JH. Corticosteroid effect on immunoglobulins. *J. Allergy Clin. Immunol*, Sep 1978;62(3):162-6.
- Slade JD and Hepburn B. Prednisone-induced alterations of circulating human lymphocyte subsets. *J. Lab. Clin. Med.*, Mar 1983;101(3):479-87.
- Soeters MR, van Zeijl CJ, Boelen A, Kloos R, Saeed P, Vriesendorp TM, and Mourits MP. Optimal management of Graves orbitopathy: a multidisciplinary approach. *Neth J Med*, 2011;69(7):302-8.
- Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, Meyer-Bahlburg HF, Miller WL,

Montori VM, Oberfield SE, Ritzen M, White PC. A Summary of the Endocrine Society Clinical Practice Guidelines on Congenital Adrenal Hyperplasia due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010;2010: 494173.

Stagnaro-Green Abalovich Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S, and Wiersinga W. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*, Oct 2011; 21(10):1081-125.

Stanhope TJ, White WM, Moder KG, Smyth A, and Garovic VD. Obstetric nephrology: lupus and lupus nephritis in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol*, Dec 2012;7(12):2089-99.

Tandon VR, Sharma S, Mahajan A, Khajuria V, and Kumar A. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Indian J Med Sci*, Aug 2006;60(8):334-44.

Taylor N, Teitelbaum M, and Large A. Treatment of thyrotoxicosis with methimazole (1-methyl-2-mercaptoimidazole). *Am. J. Med. Sci.*, Aug 1951;222(2):138-41.

Taylor PN and Vaidya B. Side effects of anti-thyroid drugs and their impact on the choice of treatment for thyrotoxicosis in pregnancy. *Eur Thyroid J*, Oct 2012;1(3):176-85.

Tomer Y. Mechanisms of autoimmune thyroid diseases: from genetics to epigenetics. *Annu Rev Pathol*, 2014;9:147-56.

Tomer Y and Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. *J. Autoimmun*, 2009;32(3-4):231-9.

Tsang W and Houlden RL. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a review. *Can J Cardiol*, Jul 2009;25(7):421-4.

Volpe R. The immunoregulatory disturbance in autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity*, 1988;2(1):55-72.

Weetman AP. Graves' disease. *N. Engl. J. Med.*, Oct 2000;343(17):1236-48.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist

Elisa Josephine Baron