

References

1. Nieuwland R, Sturk A. Why do cells release vesicles? *Thromb Res.* 2010; 125: S49-S51.
2. van der Pol E, Hoekstra AG, Sturk A, Otto C, van Leeuwen TG, Nieuwland R. Optical and non-optical methods for detection and characterization of microparticles and exosomes. *J Thromb Haemostas.* 2010; 8: 2596-2607.
3. Nieuwland R, Berckmans RJ, Rotteveel-Eijkman RC, Maquelin KN, Roozendaal KJ, Jansen PG, ten Have K, Eijlsman L, Hack CE, Sturk A. Cell-derived microparticles generated in patients during cardiopulmonary bypass are highly procoagulant. *Circulation.* 1997; 96: 3534-3541.
4. Biró, É, Sturk-Maquelin KN, Vogel GM, Meuleman DG, Smit MJ, Hack CE, Sturk A, Nieuwland R. Human cell-derived microparticles promote thrombus formation in vivo in a tissue factor-dependent manner. *J Thromb Haemostas.* 2003; 1: 2561-2568.
5. Nieuwland R, Berckmans RJ, McGregor S, Böing AN, Romijn FP, Westendorp RG, Hack CE, Sturk A. Cellular origin and procoagulant properties of microparticles in meningococcal sepsis. *Blood.* 2000; 95: 930-935.
6. Berckmans RJ, Nieuwland R, Tak PP, Böing AN, Romijn FP, Kraan MC, Breedveld FC, Hack CE, Sturk A. Cell-derived microparticles in synovial fluid from inflamed arthritic joints support coagulation exclusively via a factor VII-dependent mechanism. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 2857-2866.
7. Berckmans RJ, Sturk A, van Tienen LM, Schaap MC, Nieuwland R. Cell-derived vesicles exposing coagulant tissue factor in saliva. *Blood.* 2011; 117: 3172-3180.
8. Diamant M, Nieuwland R, Pablo RF, Sturk A, Smit JW, Radder JK. Elevated numbers of tissue factor-exposing microparticles correlate with components of the metabolic syndrome in uncomplicated type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2002; 106: 2442-2447.
9. Berckmans RJ, Nieuwland R, Böing AN, Romijn FP, Hack CE, Sturk A. Cell-derived microparticles circulate in healthy humans and support low grade thrombin generation. *Thromb Haemostas.* 2001; 85: 639-646.
10. Abid-Hussein MN, Nieuwland R, Hau CM, Evers LM, Meesters EW, Sturk A. Cell-derived microparticles contain caspase 3 in vitro and in vivo. *J Thromb Haemostas.* 2005; 3: 888-896.
11. Abid-Hussein MN, Böing AN, Sturk A, Hau CM, Nieuwland R. Inhibition of microparticle release triggers endothelial cell apoptosis and detachment. *Thromb Haemostas.* 2007; 98: 1096-1107.
12. Böing AN, Hau CM, Sturk A, Nieuwland R. Platelet microparticles contain active caspase 3. *Platelets.* 2008; 19: 96-103.
13. Diamant M, Tushuizen ME, Abid-Hussein MN, Hau CM, Böing AN, Sturk A, Nieuwland R. Simvastatin-induced endothelial cell-detachment and microparticle release are prenylation dependent. *Thromb Haemostas.* 2008; 100: 489-497.



Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2012; 37: 68-70

Schildklierfunctie, zwangerschapsuitkomst en neuropsychologische ontwikkeling van het kind

H.L. VADER en V.J.M. POP

De basis voor deze onderzoekslijn werd gelegd met het promotieonderzoek van Pop naar de relatie tussen postpartale schildklierdysfunctie (postpartum thyroid dysfunction, ptd) en postpartale depressie (postpartum depression, ppp). In 1982 werd voor het eerst in de *New England Journal of Medicine* het begrip ptd geïntroduceerd, voor Nederland waren tot 1987 nog geen incidentiecijfers voor handen. Evenmin was bekend of schildklierfunctiestoornissen na de bevalling een typisch klachtenpatroon kennen. Er was wel casuïstiek waarin melding gemaakt werd van vrouwen met een ernstige postpartale depressie die bij nader onderzoek een schildklierfunctiestoornis bleken te hebben (1). Studies naar een mogelijke relatie tussen ptd en ppp waren niet eerder uitgevoerd.

Postpartale schildklierdysfunctie en depressie

In 1987 werd, voor de eerste maal in Nederland, een follow-up studie gestart waarbij een 300-tal zwangere intensief werd gevolgd. Schildklierparameters (TSH, fT4 en anti-TPO autoantistoffen, toen nog microsomale antistoffen) werden bepaald in de 32^e week van de zwangerschap en vanaf de 4^e week postpartum iedere 6 weken tot 34 weken postpartum. Bovendien werd het bestaan van depressie gemeten tijdens een diagnostisch interview met behulp van de Research Diagnostic Criteria van Spitzer. De incidentie van ptd in Nederland bedroeg 7,2% (2). Dit betekent dat jaarlijks ongeveer 14.000 vrouwen een ptd doormaken. Hyperfunctie van de schildklier treedt vooral op gedurende de eerste 3-4 maanden na de bevalling, gevolgd door een hypofunctie. Soms kan ook alleen een hypofunctie van de schildklier optreden (3-5). Vooral vrouwen met verhoogde anti-TPO concentraties op 32 weken waren hadden een sterk verhoogd risico voor het ontwikkelen van ptd: RR 20 (95% BI 8,8-45) (6). De (globaal eenjaars)incidentie van ppp bedroeg 21%

Máxima Medisch Centrum, Veldhoven

E-mail: h.vader@mmc.nl

(6). Vrouwen met een ptd hadden een tweemaal verhoogd risico op ppd (7).

Schildklierdysfunctie tijdens de zwangerschap en de ontwikkeling van het kind

Vijf jaar na hun geboorte werd bij 230 kinderen van het originele cohort de psychomote ontwikkeling gemeten met de Nederlandse versie van McCarthy Scales of Children's Abilities. Kinderen geboren uit moeders met verhoogde anti-TPO concentraties bij 32 weken zwangerschap en een overigens ongestoorde schildklierfunctie bleken zich statistisch significant slechter te hebben ontwikkeld dan kinderen geboren uit moeders zonder verhoogde anti-TPO concentratie (8). Het mechanisme dat ten grondslag lag aan deze samenhang was vooralsnog niet opgehelderd.

In een vervolgstudie (9) wordt op de leeftijd van 10 maanden een significante relatie gevonden tussen de maternale fT4 concentratie in de 12^e week van de zwangerschap en de psychomote scores van de uit de zwangerschappen geboren kinderen. Dit sluit aan bij het gegeven dat de foetale schildklier voor 12-14 weken ontwikkeling niet in staat is zelf T4 te produceren en dat daarom de maternale schildklierfunctie via transplacentaire passage een belangrijke determinant is van normale vroeg-foetale hersenontwikkeling. Zoals bekend is een overte maternale hypothyreoïdie (zoals gezien wordt in sterk jodiumdeficiënte gebieden) geassocieerd met forse psychomote ontwikkelingsachterstanden bij het nageslacht.

Bovengenoemde vervolgstudie werd uitgevoerd bij een groep van 220 kinderen op een leeftijd van 10 maanden m.b.v. de Bayley Scales of Infant Development. De voorspellende waarde van deze test op deze leeftijd op ontwikkelingsachterstand later in het leven wordt als matig beschouwd (is er misschien sprake van enige achterstand in vroege ontwikkeling, die weer zou worden ingelopen?) wat aanleiding was om een nieuwe studie op te zetten waarbij in een nieuw cohort kinderen op 2-jarige leeftijd werden onderzocht (10). Deze studie toonde opnieuw aan dat laag normale maternale fT4 concentratie vroeg in de zwangerschap gerelateerd was aan ontwikkelingsachterstand bij het kind. Tegelijkertijd werd aangetoond dat, bij vrouwen met een hypothyroxinemie op 12 weken waarbij vervolgens in de zwangerschap het T4 gehalte vanzelf toenam, geen sprake was van een ontwikkelingsachterstand bij het kind. Deze bevinding maakt de vraagstelling naar medicamenteuze substitutie van thyroxine tijdens de zwangerschap legitiem.

Identificatie van zwangeren met een verhoogde kans op postpartale schildklierfunctiestoornis

In vervolgstudies werd getracht meer inzicht te verwerven in onderliggende (immunologische?) mechanismen van ptd om zwangeren met een verhoogd risico op ptd reeds in de zwangerschap te identificeren. Een groep van 300 vrouwen werd intensief gevolgd vanaf de 12^e zwangerschapsweek tot 36 weken postpartum. Tijdens de zwangerschap vertoonden 23 vrouwen een transiënte schildklierfunctiestoornis. In 13 gevallen was de TSH concentratie verlaagd (6 vrouwen hadden een overte zwangerschaps-thyreotoxose) en in

10 gevallen was de TSH concentratie verhoogd (in 2 gevallen was er sprake van een verhoogde anti-TPO concentratie). Zesentig vrouwen ontwikkelden een ptd. In 21 gevallen was er sprake van de subklinische variant (afwijkend TSH en normaal fT4/fT3) en in 15 gevallen van een overte schildklierfunctiestoornis. Van deze laatste groep waren bij 10 (66%) vrouwen verhoogde anti-TPO concentraties aantoonbaar op 12 weken zwangerschap. Negen van de vrouwen hadden een hyperthyreoïdie, 5 een hypothyreoïdie en in één geval was er sprake van een hyperthyreoïdie gevolgd door een hypothyreoïdie. Het bleek dat anti-TPO antilichamen (naast rookgewoonten en flesvoeding) op 12 weken zwangerschap een onafhankelijke risicofactor was voor het ontwikkelen van een ptd (11-13). Bovendien blijkt uit de literatuur dat deze vrouwen een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van een permanente hypothyreoïdie later in het leven.

Invloed van de schildklierfunctie tijdens de zwangerschap op de bevalling

Een relatie tussen een maternale hypothyroxinemie en stuitligging aan het eind van de zwangerschap wordt gevonden in het promotieonderzoek van Brouwers (14). Dit wordt verder onderzocht in een groot cohort (bijna 2000 zwangeren) in de Kempenstudie door Wijnen (15). Het blijkt dat hoge TSH concentraties aan het eind van de zwangerschap het risico op een stuitligging verhogen. Bovendien wordt een verband aangetoond tussen de downregulation van het immuunsysteem tijdens de zwangerschap en een afname van depressie bij zwangere vrouwen (16).

Het promotieonderzoek van Kuppens richt zich vervolgens op de relatie tussen de schildklierfunctie van de zwangere en het optreden van complicaties bij de baring (17-19). Bij 141 vrouwen (zwangerschapsduur \geq 35 weken) met een eenling in stuitligging werd een uitwendige versie verricht. Vrouwen met een niet gelukte versie bleken significant hogere TSH concentraties te hebben dan vrouwen met een gelukte versie (19) waarbij geen verschil in fT4 concentraties werd gevonden. Omdat een persisterende stuitligging veelal een kunstverlossing impliceert (vaak een sectio) kan men stellen dat een hoge TSH met obstetrische complicaties is geassocieerd. Interessant in deze is dat er een uitgebreide literatuur blijkt te bestaan waarbij stuitligging wordt geassocieerd met vertraagde psychomote ontwikkeling bij de neonat, met autisme en zelfs met forse IQ achterstanden later in het leven. Omdat deze afwijkingen ook worden gevonden bij kinderen van vrouwen met (subtiële) maternale schildklierfunctie stoornissen in de zwangerschap kan men de hypothese formuleren dat de samenhang stuit en ontwikkelingsproblematiek mogelijk schildklier gemedieerd is.

Tenslotte bleek in hetzelfde onderzoek dat neonatale schildklierwaardes waren gerelateerd aan de schildklierfunctie van de moeder tijdens de zwangerschap (20).

Maternale seleniumstatus in de vroege zwangerschap en het risico op vroeggeboorte

Zeer recent werd de relatie onderzocht tussen de maternale seleniumstatus (Se) in de vroege zwanger-

schap en het risico op een premature geboorte. Van Se is bekend dat het een positieve invloed heeft op het immuunsysteem (substitutie met Se bij TPO-Ab positieve patiënten heeft een daling van de titer tot gevolg) (21). Daarnaast is Se belangrijk voor de synthese van T4 (22). Een lage serum selenium concentratie aan het eind van het eerste trimester bleek een onafhankelijke risicofactor te zijn van premature geboorte (23). Van Se is al langer bekend dat een lage concentratie gerelateerd is aan pre-eclampsie, een belangrijke oorzaak van vroeggeboorte. In de huidige studie bleek echter dat laag Se vooral was gerelateerd aan het vroegtijdig breken van de vliezen, een andere veel voorkomende oorzaak van vroeggeboorte. Er is inmiddels een aantal studies gepubliceerd waarbij is aangetoond dat suppletie met Se (vooral bij vrouwen met TPO-Ab) een vermindering laat zien van obstetrische complicaties.

Toekomstige RCT's waarbij Se (hetzij alleen, hetzij in combinatie met T4) wordt toegediend aan hoog risico vrouwen (met TPO-Ab of een eerdere zwangerschap met de complicatie pre-eclampsie) moeten meer inzicht verschaffen in de klinische relevantie van bovengenoemde bevindingen. Op dit moment is de onderzoeksgroep betrokken bij een dergelijk onderzoek dat wordt uitgevoerd aan de universiteit van Oxford (UK).

Referenties

1. Claman P. Thyroid dysfunction in postpartum depression. *Am J Psychiatry*. 1990; 147: 1101.
2. Pop VJ, de Rooy HAM, Vader HL. Prevalence of postpartum thyroid dysfunction in The Netherlands. *Neth J Medicine*. 1990; 37: A26 (abstract)
3. Pop VJM, de Rooy HAM, Vader HL, van der Heide D, Essed GGM, de Geus CA. Vóórkomen van postpartale schildklierfunctiestoornissen in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1992; 136: 917-921.
4. Pop VJM, de Rooy HAM, Vader HL. Postpartale schildklierfunctiestoornissen; een moeizaam herstel na de bevalling. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1992; 136: 905-907.
5. Pop VJM, de Rooy HAM, Vader HL, van der Heide D, Essed GGM, de Geus CA. Postpartale schildklierfunctiestoornissen. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1992; 136: 1830.
6. Pop VJM, de Rooy HAM, Vader HL, van der Heide D, van Son MM, Komproe IH. Microsomal antibodies during gestation in relationship to postpartum thyroid dysfunction and depression. *Acta Endocrinol*. 1993; 129: 26-30.
7. Pop VJ, de Rooy HAM, Vader HL, van der Heide D, van Son M, Komproe IH, Essed GGM, de Geus CA. Postpartum thyroid dysfunction and depression in an unselected population. *N Engl J Med*. 1991; 324: 1815-1816.
8. Pop VJM, de Vries E, van Baar AL, Waelkens JJ, de Rooij HAM, Horsten M, Donkers MM, Komproe IH, van Son MM, Vader HL. Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development? *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80: 3561-3566.
9. Pop VJM, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, Son MM v, de Vijlder JJ, Vulmsa T, Wiersinga WM, Drexhage HA, Vader HL. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol*. 1999; 50: 149-155.
10. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulmsa T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;59: 282-288.
11. Kuijpers JL, de Hann-Meulman M, Vader HL, Pop VJ, Wiersinga WM, Drexhage HA. Cell-mediated immunity and postpartum thyroid dysfunction: a possibility for the prediction of disease? *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83: 1959-1966.
12. Kuijpers JL, Pop VJ, Vader HL, Drexhage HA, Wiersinga WM. Prediction of post partum thyroid dysfunction: can it be improved? *Eur J Endocrinol*. 1998; 139: 36-43.
13. Kuijpers JL, Vader HL, Drexhage HA, Wiersinga WM, van Son MJ, Pop VJ. Thyroid peroxidase antibodies during gestation are a marker for subsequent depression postpartum. *Eur J Endocrinol*. 2001; 145: 579-584.
14. Pop VJ, Brouwers EP, Wijnen H, Oei G, Essed GG, Vader HL. Low concentrations of maternal thyroxin during early gestation: a risk factor of breech presentation? *BJOG*. 2004; 111: 925-930.
15. Wijnen HA, Kooistra L, Vader HL, Essed GG, Mol BW, Pop VJ. Maternal thyroid hormone concentration during late gestation is associated with foetal position at birth. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009; 71: 746-751.
16. Pop VJ, Wijnen HA, Lapkienne L, Bunivicius R, Vader HL, Essed GG. The relation between gestational thyroid parameters and depression: a reflection of the downregulation of the immune system during pregnancy? *Thyroid*. 2006; 16: 485-492.
17. Kuppens SM, Kooistra L, Wijnen HA, Crawford S, Vader HL, Hasaart TH, Oei SG, Pop VJ. Maternal thyroid function during gestation is related to breech presentation at term. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 72: 820-824.
18. Kooistra L, Kuppens SM, Hasaart TH, Vader HL, Wijnen HA, Oei SG, Pop VJ. High thyrotrophin levels at end term increase the risk of breech presentation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 73:661-665.
19. Kuppens SM, Kooistra L, Hasaart TH, van der Donk MW, Vader HL, Oei GS, Pop VJ. Maternal thyroid function and the outcome of external cephalic version: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy and childbirth*. 2011; 11: 10.
20. Kuppens SM, Kooistra L, Wijnen HA, Vader HL, Hasaart TH, Oei SG, Vulmsa T, Pop VJ. Neonatal thyroid screening results are related to gestational maternal thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011; 75: 382-387.
21. Nacamulli D, Mian C, Petricca D, Lazzarotto F, Barollo S, Pozza D, Masiero S, Faggian D, Plebani M, Girelli ME, Mantero F, Betterle C. Influence of physiological dietary selenium supplementation on the natural course of autoimmune thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 73: 535-539.
22. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet*. 2000; 356: 233-241.
23. Rayman MP, Wijnen H, Vader H, Kooistra L, Pop V. Maternal selenium status during early gestation and risk for preterm birth. *CMAJ*. 2011; 183: 549-555.