

**Diagnostisches Vorgehen bei Neugeborenen von Müttern mit
„Schilddrüsenerkrankungen“**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Patricia Carolin Weißenfels

aus Bad Honnef

2017

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Bettina Gohlke
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Dietrich Klingmüller

Tag der Mündlichen Prüfung: 14. Juni 2017

Aus der Klinik und Poliklinik für Allgemeine Pädiatrie
Direktor: Prof. Dr. med. R. Ganschow

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	- 7 -
1. Einleitung	- 8 -
1.1 Wer ist betroffen?	- 8 -
1.1.1 Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen.....	- 8 -
1.1.2 Schilddrüsenerkrankungen in der Schwangerschaft.....	- 9 -
1.2 Ursachen von Schilddrüsenfunktionsstörungen	- 11 -
1.2.1 Jodmangel	- 11 -
1.2.2 Autoimmunthyreoiditis.....	- 12 -
1.2.3 Übergewicht.....	- 13 -
1.2.4 Andere Ursachen.....	- 14 -
1.3 Auswirkungen auf das Neugeborene	- 14 -
1.3.1 Folgen der maternalen Hypothyreose.....	- 15 -
1.3.2 Einfluss von Autoantikörpern	- 15 -
1.4 Therapie.....	- 17 -
1.4.1 Schilddrüsenmedikamente.....	- 17 -
1.4.2 L-Thyroxin in der Schwangerschaft	- 18 -
1.4.3 Therapie der subklinischen Hypothyreose.....	- 18 -
1.5 Präventionsmaßnahmen.....	- 19 -
1.5.1 Jodprophylaxe	- 19 -
1.5.2 Schilddrüsencreening von Schwangeren.....	- 20 -
1.5.3 Neugeborenencreening.....	- 22 -
1.6 Ziele der Arbeit	- 22 -
2. Material und Methoden	- 24 -
2.1 Kollektiv	- 24 -
2.2 Methodik	- 24 -
2.2.1 Daten der Mütter.....	- 24 -
2.2.2 Daten der Kinder.....	- 26 -
2.2.3 Befragung der Gynäkologen.....	- 28 -
2.2.4 Literaturrecherche.....	- 28 -
2.2.5 Statistische Analyse.....	- 28 -

2.3	Einverständnis der Mütter	- 29 -
2.4	Ethikvotum	- 29 -
3.	Ergebnisse	- 30 -
3.1	Pränataldiagnostik bei Schwangeren mit „Schilddrüsenerkrankungen“	- 30 -
3.1.1	Diagnostik der Gynäkologen	- 30 -
3.1.2	Diagnostik in der Geburtsklinik	- 41 -
3.2	Postpartale Diagnostik bei Neugeborenen „schilddrüsenkranker“ Mütter ..	- 43 -
3.3	Entwicklung der Kinder „schilddrüsenkranker“ Mütter	- 44 -
3.3.1	Vergleich der Geburtsparameter	- 44 -
3.3.2	Vergleich der audiologischen Parameter bis zum zweiten Lebensjahr	- 50 -
4.	Diskussion	- 52 -
4.1	Diskussion der Pränataldiagnostik	- 53 -
4.1.1	Diagnostik der Gynäkologen	- 53 -
4.1.2	Diagnostik in der Geburtsklinik	- 59 -
4.2	Diskussion der postpartalen Diagnostik	- 61 -
4.3	Diskussion der Entwicklung bis zum zweiten Lebensjahr	- 63 -
4.4	Schlussfolgerung	- 65 -
5.	Zusammenfassung	- 67 -
6.	Anhang	- 69 -
6.1	Anschreiben an die Gynäkologen	- 69 -
6.2	Fragebogen an die Gynäkologen	- 71 -
6.3	Einverständniserklärung der Eltern	- 76 -
6.4	Zeitpunkte der Vorsorgeuntersuchungen	- 79 -
6.5	Perzentilen der Kinder „schilddrüsenkranker“ Mütter	- 80 -
6.6	Abbildungsverzeichnis	- 86 -
6.7	Tabellenverzeichnis	- 87 -
7.	Literaturverzeichnis	- 88 -
8.	Danksagung	- 98 -

Abkürzungsverzeichnis

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
AK	Antikörper
ATA	American Thyroid Association
BMI	Body Mass Index
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
EGF	Epidermal growth factor
ft3	Freies Trijodthyronin
ft4	Freies Tetrajodthyronin
hCG	Humanes Choriongonadotropin
IGF 1	Insulin-like growth factor 1
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
LT4	Levothyroxin
MAK	Mikrosomale Antikörper = TPO-Antikörper
MeSH	Medical Subject Headings
OH	Overt Hypothyreodism
SCH	Subklinische Hypothyreose
SDS	Standard deviation score
SHIP	Study of Health in Pomerania
SSW	Schwangerschaftswoche
Stabw	Standardabweichung
T3	Trijodthyronin
T4	Tetrajodthyronin
TAK	Thyreoglobulin-Antikörper
TES	The Endocrine Society
TPO	Thyreoidale Peroxidase
TRAK	TSH-Rezeptor-Antikörper
TSH	Thyroid-stimulating-hormon
US	Ultraschall
vs	versus
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

1.1 Wer ist betroffen?

1.1.1 Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen

Schilddrüsenfunktionsstörungen zählen zu den häufigsten Erkrankungen in Deutschland. Eine Studie der Schilddrüseninitiative „Papillon“ aus den Jahren 2001 und 2002, bei der 96.278 Berufstätige untersucht wurden, konnte zeigen, dass sich bei jedem dritten Deutschen sonographische Auffälligkeiten der Schilddrüse (Struma, Knoten) nachweisen lassen (Reiners, 2004). Der häufigste Grund einer erworbenen Hypothyreose ist die Autoimmunerkrankung Morbus Hashimoto. Bei Frauen im Alter zwischen 25 und 44 Jahren lassen sich zu etwa 5 % TPO-Antikörper nachweisen. Sie sind spezifisch für diese Erkrankung und in 95 % der Fälle laborchemisch zu bestimmen (Meisinger et al., 2012; Herold, 2013). Im Rahmen der amerikanischen Studie NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey*), in welcher mehr als 17.000 US Amerikaner in den Jahren 1988 bis 1994 untersucht wurden, konnte eine Prävalenz der Hypothyreose von 4,6 % ermittelt werden. Davon lag in 0,3 % eine manifeste Hypothyreose vor, in 4,3 % die subklinische Form (Hollowell et al., 2002). Von einer subklinischen oder auch latenten Hypothyreose spricht man bei Vorliegen eines erhöhten basalen TSH-Spiegels (>4 mU/l) bei gleichzeitig normwertigem fT3 und fT4 (Herold, 2013). Die durchschnittlichen TSH-Werte sowie die Prävalenz für das Vorliegen von antithyroidalen Antikörpern sind bei Frauen höher als bei Männern und nehmen mit steigendem Alter zu (Hollowell et al., 2002). Morbus Basedow stellt in Gebieten mit ausreichender Jodversorgung die häufigste Ursache einer Hyperthyreose dar. Die Inzidenz liegt bei 40 bis 60 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern pro Jahr, das Verhältnis von Frauen zu Männern beträgt 5:1 (Grünwald und Derwahl, 2014; Herold, 2013). Die Erhebung NHANES III konnte eine Prävalenz der Hyperthyreose von insgesamt 1,3 % (in 0,5 % eine manifeste und in 0,7 % eine subklinische Hyperthyreose) ermitteln (Hollowell et al., 2002). Als subklinisch bzw. latent wird eine Hyperthyreose bei Auftreten von erniedrigten TSH-Werten ($<2,5$ mU/l) bei normwertigem fT3 und fT4 bezeichnet (Herold, 2013). Zu den morphologischen Veränderungen der Schilddrüse zählt die Struma. Hierunter versteht man eine messbare Vergrößerung der

Schilddrüse mit einer Überschreitung des altersspezifischen Normwertes (Frauen: 18 ml, Männer: 25 ml). Es kann zwischen der Struma diffusa (gleichmäßige Vergrößerung der Schilddrüse) und der Struma nodosa (knotige Veränderung) differenziert werden (Grünwald und Derwahl, 2014). Die Schilddrüseninitiative Papillon gibt eine Prävalenz der Struma diffusa in Deutschland von 9,7 % an, wobei diese bei zunehmendem Alter ansteigt. Eine Struma nodosa lässt sich bei 9 % der deutschen Bevölkerung diagnostizieren (Reiners, 2004). Neben den benignen Vergrößerungen der Schilddrüse können auch Schilddrüsenkarzinome zu morphologischen Veränderungen führen. Neoplasien der Schilddrüse zählen mit einer Inzidenz von 4/100.000 Neuerkrankungen pro Jahr zu den häufigsten endokrinen Malignomen. Das am weitesten verbreitete differenzierte Schilddrüsenkarzinom (90 %) kommt bei Frauen dreimal häufiger vor als bei Männern. Demgegenüber liegt bei dem medullären C-Zell-Karzinom ein ausgeglichenes Geschlechtsverhältnis vor mit einer relativen Häufigkeit von 5 % (Herold, 2013).

1.1.2 Schilddrüsenerkrankungen in der Schwangerschaft

Die Schwangerschaft stellt für den mütterlichen Organismus eine besondere Herausforderung dar. Die Schilddrüse der Mutter muss sich an die veränderte Stoffwechsellage anpassen und ihre Syntheseleistung steigern. Das von der Plazenta im ersten Trimenon gebildete hCG hat eine stimulierende Wirkung am TSH-Rezeptor, was zu einem Anstieg von T3 und T4 und einer Suppression von TSH führt (Glinoeer, 1997). T4 liegt im Serum hauptsächlich in proteingebundener Form vor. 75 % ist dabei an das Transportprotein TBG gebunden, 12 % an Albumin (Herold, 2013). In der Schwangerschaft kommt es aufgrund der gesteigerten Syntheseleistung der Leber zu einem Anstieg von TBG und die Albuminkonzentration im Serum sinkt. Dies führt dazu, dass der Anteil an nicht proteingebundenem fT4 abnimmt. Demzufolge müssen die Grenzwerte für fT4 in der Schwangerschaft angepasst werden (Roti et al., 1991; Sapin et al., 2004). An dieser Stelle soll darauf hingewiesen werden, dass die Bestimmung von fT3 in der Schwangerschaft zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion nicht empfohlen wird, da die Konzentration bereits unter physiologischen Bedingungen unter der des fT4 liegt und ein größerer Anteil an TBG gebunden ist. Eine laborchemische Bestimmung führt möglicherweise zu Messungenauigkeiten. Gleiches betrifft die Gesamtkonzentrationen von T3 und T4 (Azizi et al., 2014; Hamburger, 1992). Zwischen mütterlichem und kindlichem Kreislauf

besteht in der Schwangerschaft ein enger Zusammenhang, was im Folgenden erläutert werden soll. Ab der 12. SSW beginnt die kindliche Schilddrüse mit der Konzentration von Jod. Schilddrüsenhormone werden ab der 18. bis 20. Schwangerschaftswoche sezerniert, ein vollständiger Regelkreis ist erst postpartal ausgebildet (Grünwald und Derwahl, 2014; Lazarus et al., 2012). Unter normalen Umständen ist die Plazenta für TSH nicht, und für die Schilddrüsenhormone T3 und T4 nur schwer durchgängig, was sich jedoch ändert, sobald ein signifikanter Gradient zwischen Mutter und Fetus besteht (Burrow et al., 1994). Im ersten Trimenon besteht ein solcher Konzentrationsunterschied. Die mütterliche Schilddrüse übernimmt hier die hormonelle Versorgung des Kindes. Um dies gewährleisten zu können steigert sie ihre Syntheseleistung um 25 bis 50 % (Alexander et al., 2004). Daraus resultiert ein erhöhter Jodbedarf der Mutter in der Schwangerschaft, was durch die gesteigerte renale Jodausscheidung der Schwangeren sowie ihr vergrößertes Verteilungsvolumen verstärkt wird (Bernstein et al., 2001; Grünwald und Derwahl, 2014). Aufgrund der veränderten Stoffwechselsituation müssen in der Schwangerschaft Diagnostik und Therapie einer Schilddrüsenerkrankung angepasst werden. Die Normwerte für TSH variieren dabei abhängig vom Gestationsalter der Mutter (Matuszek et al., 2011). Nach den *Guidelines of American Thyroid Association* aus dem Jahr 2011 soll der TSH-Wert im ersten Trimenon zwischen 0,1 und 2,5 mU/L liegen, im zweiten Trimenon zwischen 0,2 und 3 mU/L und im dritten Trimenon zwischen 0,3 und 3 mU/L (Stagnaro-Green et al., 2011). Im Rahmen der Anpassungen der Schilddrüse in der Schwangerschaft kann es zu Störungen kommen. Hyperthyreosen in der Schwangerschaft sind in erster Linie hCG-induziert. Die Prävalenz liegt bei 1 bis 3 % und normalisiert sich nach der 18. SSW. Bei Hyperthyreosen auf Grund von Morbus Basedow kommt es in der Schwangerschaft in den meisten Fällen zu einer Spontanremission (Laurberg et al., 1998; Grünwald und Derwahl, 2014). Zu erklären ist dies mit der Suppression von Immunprozessen ab dem zweiten bis dritten Trimenon, was dazu führt, dass die autoimmune Aktivität sinkt und sich die Stoffwechsellage normalisiert. Nur in 0,1 bis 0,5 % der Fälle bleibt der Morbus Basedow während der Schwangerschaft bestehen (Besancon et al., 2014; Grünwald und Derwahl, 2014; Vila et al., 2014) und die Prävalenz ist demnach niedriger als in der Allgemeinbevölkerung. Die häufigste Ursache einer Hypothyreose in der Schwangerschaft ist der Morbus Hashimoto (Glinioer, 1997; Herold, 2013). Die relative Häufigkeit der subklinischen Hypothyreose wird in der

Literatur mit 2,5 % bei Schwangeren angegeben (Casey et al., 2005). Eine manifeste Hypothyreose tritt sehr viel seltener auf (0,3 bis 0,5 %). Dass die relativen Häufigkeiten hier ebenfalls unter den zitierten Angaben zu dem Auftreten in der Allgemeinbevölkerung liegen, kann mit einer Fertilitätseinschränkung dieser Frauen und der erhöhten Rate an Spontanaborten im ersten Trimester erklärt werden (Hallengren et al., 2009; Goldsmith et al., 1952).

1.2 Ursachen von Schilddrüsenfunktionsstörungen

1.2.1 Jodmangel

Weltweit leiden 1,88 Milliarden Menschen an Jodmangel. In Europa konnte bei 44 % der Kinder im Schulalter eine unzureichende Jodversorgung ermittelt werden (Andersson et al., 2012). Deutschland gilt aufgrund des geringen Jodgehalts in Böden und Gewässern, vor allem in seinen südlichen Gegenden, als Jodmangelgebiet. Das Nord-Süd-Gefälle wird durch den vermehrten Verzehr von Seefischen als natürliche Jodquelle im Norden verstärkt (Völzke und Thamm, 2007). Der Jodbedarf hängt vom Alter und besonderen Stoffwechselbedingungen wie der Schwangerschaft ab. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) empfiehlt für Kinder bis 13 Jahre eine tägliche Dosis von 180 µg, für Kinder über 13 Jahren und Erwachsene 200 µg. In der Schwangerschaft und Stillzeit steigt der Tagesbedarf und die DGE rät zu einer Jodzufuhr von 230 µg bei Schwangeren und 260 µg in der Stillzeit (DGE et al., 2015). In den Empfehlungen der *American Thyroid Association* ist nicht von dem Tagesbedarf sondern einer Supplementierung die Rede. Diese beträgt in Schwangerschaft und Stillzeit 150 µg pro Tag (Becker et al., 2006). Chronischer Jodmangel führt durch eine Aktivierung intrathyreoidaler Wachstumsfaktoren wie EGF und IGF1 zu einer Hyperplasie der Thyreozyten. Eine zusätzliche Hypertrophie der Zellen ist durch die erhöhte TSH-Ausschüttung in der Hypophyse bedingt, welche durch die geringe Synthetisierung der peripheren Schilddrüsenhormone T3 und T4 getriggert wird. Durch die Hyperplasie und Hypertrophie der Thyreozyten kommt es zur Ausbildung einer Struma (Herold, 2013). In der bereits erwähnten Schilddrüsenstudie „Papillon“ konnte eine Strumaprävalenz bei Frauen der Altersgruppe 18 bis 35 Jahre von 9,5 % ermittelt werden (Reiners, 2004). Neben der Jodmangelstruma kann eine erhöhte Jodzufuhr ebenfalls zu Alterationen der Schilddrüse führen. So konnte in

einigen Studien der Zusammenhang zwischen einer erhöhten Jodzufuhr und der Ausbildung von Autoimmunthyreoiditiden hergestellt werden (Teng et al., 2006; Pedersen et al., 2007).

1.2.2 Autoimmunthyreoiditis

Die Autoimmunthyreoiditis ist die häufigste Ursache einer Hypothyreose bei jungen Frauen (Glinoe, 1997). Merkmal dieser Form der Schilddrüsenerkrankung ist das Vorhandensein von Autoantikörpern. Dabei sind folgende Antikörper zu differenzieren:

TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK)

Thyreoglobulin-Antikörper (TgAK/ TAK)

Thyreoperoxidase-Antikörper (TPO-AK) = Mikrosomale Antikörper (MAK)

Die Antikörper treten mit unterschiedlicher Häufigkeit bei den beiden Autoimmunerkrankungen Morbus Hashimoto und Morbus Basedow auf. Sie sind darüber hinaus auch in der gesunden Bevölkerung nachweisbar (Tabelle 1). Hervorzuheben ist die kennzeichnende Funktion der TRAK für den Morbus Basedow. Bei 80 bis 95 % der betroffenen Patienten lassen sich diese Antikörper nachweisen, was sowohl diagnostisch von Bedeutung ist als auch einen relevanten Risikofaktor in der Schwangerschaft darstellt. Darüber hinaus sind auch 10 bis 20 % der Patienten mit Morbus Hashimoto TRAK-positiv (Davies et al., 2016). Um die Funktion des TRAK zu verstehen, muss genauer auf den Aufbau des TSH-Rezeptors eingegangen werden. Es handelt sich um ein Glykoprotein mit zwei Untereinheiten: Die extrazelluläre A-Untereinheit wird von stimulierenden Antikörpern erkannt, während die B-Untereinheit von blockierenden Antikörpern gebunden wird. Daher können Antikörper, welche an den TSH-Rezeptor binden, entweder stimulierend oder inhibierend wirken. Abhängig von ihrer Konzentration und der individuellen Affinität der Antikörper zu dem Rezeptor sind auch Mischformen beschrieben (Sinclair, 2006; Zakarija et al., 1990). Die übrigen Autoantikörper (TPO-AK und TgAK) sind weniger spezifisch für eine bestimmte Schilddrüsenalteration und lassen sich auch in der gesunden Bevölkerung nachweisen (Davies et al., 2016).

Tab. 1: Häufigkeit der verschiedenen Autoantikörper bei Autoimmunthyreoiden. TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK), Thyreoglobulin-Antikörper (TgAK/TAK) und Thyreoperoxidase-Antikörper (TPO-AK)=Mikrosomale Antikörper (MAK). Übersicht der Ergebnisse verschiedener Studien (Davies et al., 2016)

	TRAK	Tg AK/TAK	TPO-AK/MAK
Morbus Basedow	80-95 %	50-70 %	50-80 %
Morbus Hashimoto	10-20 %	80-90 %	90-100 %
Normalbevölkerung	0 %	5-20 %	8-27 %

1.2.3 Übergewicht

53 % der Frauen in Deutschland sind übergewichtig (BMI>25 kg/m²), bei 24 % der Frauen spricht man von Adipositas (BMI>30 kg/m²) (Mensink et al., 2013). Chen Han et al. haben in ihrer Studie den Einfluss eines erhöhten BMI auf die Schilddrüsenfunktion in der frühen Schwangerschaft untersucht. Insgesamt wurden dabei TSH, fT4, TPO-AK, Tg-AK sowie der BMI von 6303 Schwangeren bestimmt. Bei Frauen mit einem BMI>25 kg/m² konnten vermehrt TPO-Antikörper sowie eine Hypothyroxinämie gemessen werden. Bei einem BMI>30 kg/m² stieg außerdem die relative Häufigkeit der Hypothyreose bei betroffenen Frauen an (Han et al., 2015). Auch in anderen Studien wird das Gewicht der Schwangeren als ein Risikofaktor für eine Schilddrüsenfunktionsstörung diskutiert (Brabant et al., 2015). Darüber hinaus konnte ein Zusammenhang zwischen Übergewicht und einem erhöhten TSH-Spiegel ermittelt werden. So beschreibt Thomas Reinehr in seiner Publikation eine TSH-Erhöhung bei 10 bis 23 % der übergewichtigen Patienten im Kindesalter (Reinehr, 2011). Man geht davon aus, dass Übergewicht die Ursache und nicht die Folge der TSH-Erhöhung darstellt. Dies hängt mit einer durch das Übergewicht verursachten erhöhten Leptinproduktion zusammen. Leptin stimuliert die TSH-Sekretion und führt zu einer Hypothyreose. Dieser Prozess ist reversibel. Durch eine Gewichtsreduktion sinkt der TSH-Spiegel, und die Schilddrüsenfunktion normalisiert sich (Longhi und Radetti, 2013).

1.2.4 Andere Ursachen

Neben den bereits genannten Ursachen können weitere Faktoren die Entstehung einer Schilddrüsenfunktionsstörung begünstigen. Die Hypothyreose kann durch die Einnahme bestimmter Medikamente induziert werden. Hierzu zählen zu hoch dosierte Thyreostatika, Lithiumpräparate, Amiodaron, Interferon sowie Eisen und Cholestyramin. Neben den iatrogen bedingten Ursachen können Funktionsstörungen auch angeboren sein. Eine Schilddrüsenagenesie oder -ektopie führt ebenso wie Mutationen am TSH-Rezeptor oder eine Schilddrüsenhormonresistenz zu einer hypothyreoten Stoffwechsellage. Letztere wird durch einen T3-Rezeptordefekt ausgelöst, kommt jedoch nur extrem selten vor (Hehrmann und Pioner, 2006; Herold, 2013). Eine Hyperthyreose kann sich in Folge einer Schilddrüsenautonomie manifestieren, temporär in der Frühschwangerschaft in Form einer Gestationshyperthyreose entstehen oder aufgrund eines Schilddrüsenkarzinoms. In seltenen Fällen liegt die Ursache der Hyperthyreose in der TSH-Überproduktion durch ein Hypophysenadenom oder in der paraneoplastischen Synthese von TSH (Herold, 2013). Hauptursache der Entstehung einer Struma ist die in Kapitel 1.2.1 besprochene unzureichende Zufuhr von Jod. Jedoch kann auch die Hemmung der Jodaufnahme auf zellulärer Ebene zur Ausbildung einer Struma führen. Substanzen, welche eine solche Wirkung erzielen werden als „strumigen“ bezeichnet. Hierzu zählen Thiozyanate und Cyanide, welche in Zigaretten enthalten sind. Knudsen et al. weisen in ihrer Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Struma und Rauchen, in einem Gebiet mit mangelnder Jodversorgung, nach (Knudsen et al., 2002). Rauchen kann demzufolge als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer Struma diffusa angesehen werden (Herold, 2013; Grünwald und Derwahl, 2014).

1.3 Auswirkungen auf das Neugeborene

Eine Schilddrüsenfunktionsstörung der Mutter kann auf mehreren Ebenen die Entwicklung und Gesundheit ihres Kindes beeinflussen. Hierbei muss zwischen den Folgen einer maternalen Hypothyreose während der Fetalperiode und dem Einfluss von Autoantikörpern, welche zu einer Schilddrüsendysfunktion des Neugeborenen führen, differenziert werden.

1.3.1 Folgen der maternalen Hypothyreose

Schilddrüsenhormone spielen eine wichtige Rolle in der Entwicklung des fetalen Gehirns. Sie steuern die Myelogenese, fördern die Ausbildung von Synapsen und sind an der Produktion von Neurotransmittern beteiligt. Die gesamten Prozesse können bereits durch einen moderaten TSH-Mangel während der Schwangerschaft gestört werden und damit zu irreversiblen Schäden führen. Eine hypothyreote Stoffwechsellage der Mutter, bei der nicht ausreichend Schilddrüsenhormone in den fetalen Kreislauf gelangen, bedeutet ein hohes Risiko für eine Beeinträchtigung der neuropsychologischen und intellektuellen Entwicklung des Kindes (Pérez-Lobato et al., 2015; Glinöer, 2001; Rovelli et al., 2010; Williams, 2008). Eine aktuelle Studie von Korevaar et al., in welcher insgesamt 3839 Mutter-Kind-Paare untersucht wurden, bringt neue Erkenntnisse, indem nachgewiesen werden konnte, dass auch erhöhte fT4-Werte der Mutter die kindliche Gehirnentwicklung negativ beeinflussen können (Korevaar et al. 2016).

1.3.2 Einfluss von Autoantikörpern

Alle Schilddrüsenantikörper sind plazentagängig. Die Auswirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft und die thyreoidale Funktion des Neugeborenen werden jedoch unterschiedlich beurteilt, was in dem folgenden Abschnitt erläutert werden soll. Ein Merkmal der Auswirkung auf den Schwangerschaftsverlaufs wird in dem Review von Stagnaro-Green und Glinöer aus dem Jahr 2004 beschrieben. Sie geben einen Überblick über den in verschiedenen Publikationen untersuchten Einfluss von Autoantikörpern (TPO-AK und TAK) auf das Fehlgeburtenrisiko (Stagnaro-Green und Glinöer, 2004). In fünf Studien, welche mehrere Tausend Frauen drei verschiedener Kontinente untersucht haben, konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von TPO-Antikörpern und TAK sowie dem Risiko einer Fehlgeburt nachgewiesen werden (ebd.). Diese Aussage wird in weiteren Publikationen bestätigt (Negro et al., 2011; Revelli et al., 2009). Des weiteren wird beobachtet, dass Kinder von euthyreoten Müttern mit positiven TPO-Antikörpern häufiger makrosom sind und überdurchschnittlich oft vor dem berechneten Geburtstermin zur Welt kommen (Korevaar et al., 2013; Thangaratnam et al., 2011).

Neben den Auswirkungen mütterlicher Autoantikörper auf den Schwangerschaftsverlauf und die körperliche Entwicklung des Kindes kann auch die kindliche Schilddrüse beeinflusst werden. Hierbei muss wie bereits erwähnt zwischen den einzelnen Autoantikörpern differenziert werden. Ein negativer Einfluss von TPO-AK und TAK auf die kindliche Schilddrüse konnte nicht nachgewiesen werden (Rovelli et al., 2010; Abalovich et al., 2007). In einer Vielzahl von Publikationen konnte gezeigt werden, dass der transplazentare Transfer von maternalen TSH-Rezeptor-Antikörpern die Schilddrüsenfunktion des Kindes beeinflusst. Die klinische Manifestation der Schilddrüsenfunktionsstörung ist abhängig von der Konzentration und individuellen Affinität der TRAK (Besancon et al., 2014; Azizi et al., 2014, Zakarija et al., 1990). Die Wahrscheinlichkeit eines während der Schwangerschaft persistierenden Morbus Basedow liegt zwischen 0,1 und 0,5 % (Besancon et al., 2014; Grünwald und Derwahl, 2014; Vila et al., 2014). Bei transplazentarem Transfer von mütterlichen TRAK, welche eine höhere Affinität zu stimulierenden Epitopen des TSH-Rezeptors aufweisen, manifestiert sich bei dem Neugeborenen eine neonatale Hyperthyreose (Zakarija et al., 1990). Das Risiko hierfür ist abhängig von der Serumkonzentration der mütterlichen TRAK und wird in der Literatur mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,01 % angegeben (Groot et al., 2012). Trotz der geringen Prävalenz ist die neonatale Hyperthyreose aufgrund stimulierender TRAK von herausragender klinischer Relevanz. Begründet wird dies mit der Vergesellschaftung einer hohen Mortalität von 20 bis 25 % und der erschwerten Diagnostik (Grünwald und Derwahl, 2014; Smith et al., 2001). Der Zeitpunkt der Manifestation von Symptomen einer neonatalen Hyperthyreose ist abhängig davon, ob die Mutter während der Schwangerschaft mit Thyreostatika therapiert wurde. Diese werden, ebenso wie die TRAK, transplazentar übertragen und sind postpartal erst nach acht bis neun Tagen vollständig abgebaut, sodass sich die neonatale Hyperthyreose erst mit einer Latenzzeit manifestiert (Zuppa et al., 2009). Zum Zeitpunkt des herkömmlichen Neugeborenen-screenings im Alter von 36 bis 72 Stunden sind die Kinder klinisch unauffällig. Da im Rahmen des Screenings nur erhöhte TSH-Werte ermittelt werden, die Hyperthyreose aber mit erniedrigten Werten einhergeht, besteht keine Möglichkeit der Diagnose und es können Fälle einer neonatalen Hyperthyreose übersehen werden (Nennstiel-Ratzel et al., 2011; Besancon et al., 2014). Um die Symptome Tachykardie, Unruhe, Exophthalmos sowie eine unzureichende Gewichtszunahme beherrschen zu können, ist eine

schnelle Therapie notwendig. Dauerhaft therapiebedürftig sind betroffene Kinder in der Regel nicht. Meist kommt es nach 3 bis 12 Woche zu einer spontanen Remission (Grünwald und Derwahl, 2014; Radetti et al., 2002). Neben einer neonatalen Hyperthyreose können die mütterlichen TRAK auch inhibierenden Einfluss auf die kindliche Schilddrüse haben, was sich klinisch in Form einer Hypothyreose zeigt. Die Wahrscheinlichkeit hierfür ist mit 1:180000 sehr gering (Brown et al., 1993). Die Kinder werden zwar im Rahmen des herkömmlichen Neugeborenen Screenings aufgrund erhöhter TSH-Werte herausgefiltert, die Ursache der Schilddrüsenfunktionsstörung wird jedoch nicht aufgedeckt. Zu den Symptomen der Hypothyreose zählen ein Ikterus prolongatus, eine muskuläre Hypotonie, Trinkschwäche, Makroglossie und ein Myxödem (Nennstiel-Ratzel et al., 2011). Die Symptome können über einige Jahre persistieren, sich von selbst normalisieren oder aber in eine Hyperthyreose übergehen, abhängig von der Konzentration und Affinität der TRAK (Zakarija et al., 199). Bei Unkenntnis über die Ursache der Schilddrüsenfunktionsstörung kann diese klinische Variabilität die Therapie erschweren. Da die klinische Manifestation von individuellen Faktoren abhängig ist, ist außerdem die Konstellation denkbar, dass sich in einer zweiten Schwangerschaft bei dem Neugeborenen eine Hyperthyreose entwickelt, die dann wiederum unentdeckt bleibt (ebd.). Die einzige Möglichkeit, die kausalen Zusammenhänge herstellen zu können, besteht in dem Nachweis von TRAK bei der Mutter.

1.4 Therapie

1.4.1 Schilddrüsenmedikamente

Viele Patientinnen mit Schilddrüsenerkrankungen nehmen dauerhaft Medikamente ein. Um einen Überblick über die verschiedenen „Schilddrüsenmedikamente“ zu bekommen, muss zwischen der Hypo- und der Hyperthyreose differenziert werden. Bei einer Hypothyreose muss Levothyroxin (LT4) substituiert werden. Therapie der ersten Wahl in der Schwangerschaft sind Kombinationspräparate, welche sowohl LT4, als auch Jodid beinhalten. Im Rahmen der medikamentösen Therapie der Hyperthyreose kommen Thyreostatika wie Propylthiouracil, Thiamazol oder Carbimazol oder auch Perchlorate zum Einsatz. Neben der Einnahme von Medikamenten können auch Operationen oder die Radiojodtherapie zur Behandlung der verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen

herangezogen werden, worauf an dieser Stelle jedoch nicht weiter eingegangen werden soll (Herold, 2013).

1.4.2 L-Thyroxin in der Schwangerschaft

In den meisten Fällen erfordert eine Hypothyreose die lebenslange Substitution von Schilddrüsenhormonen und somit auch während einer Schwangerschaft. Die in dieser Zeit veränderten Stoffwechselbedingungen fordern, wie bereits erläutert, eine Anpassung der Schilddrüsenaktivität. Die Produktivität der mütterlichen Schilddrüse muss gesteigert werden, was mit einem erhöhten Bedarf von „Schilddrüsenmedikamenten“ einhergeht. Die Leitlinien der *American Thyroid Association* empfehlen daher bei Schwangeren mit bekannter Hypothyreose eine Steigerung der Levothyroxin-Dosis um 30 bis 50 %. Direkt nach dem Ausbleiben der Menstruation bzw. einem positiven Schwangerschaftstest sollten Patientinnen eigenständig ihre L-Thyroxin Einnahme um zwei Tabletten wöchentlich erhöhen (an Stelle von einer Tablette täglich), was einer Dosissteigerung von 29 % entspricht. Tatsächlich ist eine solche Dosiserhöhung bei 50 bis 85 % der Patientinnen mit Hypothyreose notwendig (Stagnaro-Green et al., 2011). Im weiteren Schwangerschaftsverlauf schreiben die Leitlinien die Orientierung an trimesterspezifischen TSH-Referenzwerten vor. Dabei liegt der maximal akzeptierte TSH-Wert im ersten Trimenon bei 2,5 mU/l, im zweiten und dritten Trimenon bei 3,0 mU/l (ebd.). Um mögliche Schwangerschaftskomplikationen sowie negative Auswirkungen auf die kindliche Entwicklung zu verhindern, ist bei Überschreitung dieser Grenzwerte im Rahmen einer manifesten Hypothyreose eine Therapie mit Levothyroxin notwendig (ebd.).

1.4.3 Therapie der subklinischen Hypothyreose

Die Frage, ob bei Vorliegen der subklinischen Hypothyreose die gleichen trimesterspezifischen Normwerte für TSH herangezogen werden sollten, wie bei Vorliegen einer manifesten Hypothyreose, konnte von Experten bislang nicht einheitlich beantwortet werden. Zwar schätzt man die Wahrscheinlichkeit von Schwangerschaftskomplikationen geringer ein, im Vergleich zu denen bei manifester Hypothyreose. In einigen Studien konnte aber ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Präeklampsie, einer vorzeitigen Plazentalösung sowie einer erhöhten Rate an Fehlgeburten nachgewiesen werden

(Casey et al., 2005; Stagnaro-Green et al., 2005; Wilson et al., 2012; Korevaar et al., 2013). Eine ausreichend signifikante Datenlage zu diesem Thema fehlt jedoch, weshalb in den Leitlinien der *American Thyroid Association* die Therapie der subklinischen Hypothyreose nur bei gleichzeitigem Vorliegen von TPO-Antikörpern empfohlen wird (Stagnaro-Green et al., 2011). Aktuellere Leitlinien der *European Thyroid Association* aus dem Jahr 2014 raten zu einer Levothyroxingaben bei schwangeren Patientinnen mit subklinischer Hypothyreose unabhängig von ihrem Antikörperstatus, wobei ein Ziel TSH-Wert unter 2,5 mU/l angestrebt wird (Lazarus et al., 2014). Die Ergebnisse der bereits zitierten Studie von Korevaar et al., welche einen negativen Einfluss erhöhter fT4-Werte auf die kindliche Gehirnentwicklung nachweisen konnten, haben zur Folge, dass von einer Therapie der subklinischen Hypothyreose, in welcher hochnormale fT4-Werte angestrebt werden, abgeraten wird (Korevaar et al., 2016).

1.5 Präventionsmaßnahmen

Um das Auftreten von Schilddrüsenerkrankungen in Deutschland zu minimieren, bedarf es geeigneter Präventionsmaßnahmen. Die Jodprophylaxe stellt eine Form der Primärprävention dar. Das Neugeborenen-Screening dient der Früherkennung von Schilddrüsenerkrankungen bei Neugeborenen. Über die Notwendigkeit eines Schilddrüsen-Screenings aller Schwangeren wird in Fachgesellschaften kontrovers diskutiert (Vila et al., 2014).

1.5.1 Jodprophylaxe

Aufgrund der geologischen Bedingungen enthalten Lebensmittel wie Obst und Gemüse in Deutschland nur geringe Mengen an Jod. Bei einer gesunden und ausgewogenen Ernährung kann der tägliche Jodbedarf nicht gedeckt werden. Um das Auftreten jodmangelbedingter Schilddrüsenerkrankungen einzugrenzen, versuchten Ernährungswissenschaftler und Endokrinologen seit den 1970er Jahren in beiden Teilen Deutschlands eine Jodprophylaxe zu etablieren (Habermann et al., 1975). Die Verwendung von jodiertem Speisesalz ist in Deutschland nicht verpflichtend. Seit der 1993 veröffentlichten „Zweiten Verordnung zur Änderung der Vorschriften über jodiertes Speisesalz“ (BGB Teil I, Nr. 68, vom 22.12.1993) besteht außerdem keine Deklarierungspflicht für die Verwendung von Jodsalz in lose verkauften Lebensmitteln und in Gemein-

schaftsküchen (Völzke und Thamm, 2007). Um die derzeitige Jodversorgung in Deutschland beurteilen zu können, wurden im Rahmen der KiGGS Studie im Zeitraum von 2003 bis 2006 insgesamt 17.641 Kinder im Alter zwischen 0 und 17 Jahren untersucht. Die mediane Jodausscheidung im Spontanurin dieser Kinder lag bei 117 µg/l. Dieser Wert liegt im unteren Bereich der von der WHO definierten Grenzwerte von 100-200 µg/l (World Health Organization et al., 2007). In südlichen Teilen Deutschlands konnte eine bessere Jodversorgung im Vergleich zum Norden ermittelt werden, was von den Autoren mit einem gesteigerten Problembewusstsein in einem Gebiet mit ehemals erhöhter Strumaprävalenz begründet wird (Thamm, 2007).

1.5.2 Schilddrüsencreening von Schwangeren

Seit Jahren wird unter Endokrinologen die Frage diskutiert, ob ein generelles Schilddrüsencreening für Schwangere eingeführt und damit bestehende Screening-Vorschriften erweitert werden sollten (Vila et al., 2014). Screeningprogramme sind mit erheblichem Aufwand und Kosten für das Gesundheitssystem verbunden. Aus diesem Grund muss eine Krankheit bestimmte, von der WHO im Jahr 1968 festgelegte Kriterien erfüllen, um sie im Rahmen eines Screeningprogrammes verifizieren zu können (Wilson, 1968). Hierzu zählen folgende Merkmale:

- Die Erkrankung muss von großer Bedeutung für die Gesellschaft sein (hohe Prävalenz oder besondere Schwere der Erkrankung)
- Es muss eine adäquate Therapie vorhanden sein
- Es sollte ein latentes oder früh zu diagnostizierendes Krankheitsstadium existieren
- Geeignete Tests zur Feststellung der Erkrankung müssen vorliegen
- Die Pathomechanismen müssen vollständig geklärt sein
- Das Screening muss unter ökonomischen Gesichtspunkten sinnvoll sein
(ebd.)

Inwieweit ein Screening aller Schwangeren auf das Vorliegen von Schilddrüsenerkrankungen alle diese Kriterien erfüllt, wird unter Experten diskutiert. In einer Publikation von Vaidya et al. wird angegeben, dass ein Drittel der Patienten mit

manifeste oder latente Hypothyreose durch ein auf Risikopatientinnen beschränktes Screening unentdeckt blieben (Vaidya et al., 2007). Hier schließt sich die Frage nach dem therapeutischen Vorgehen bei Vorliegen einer latenten, bzw. subklinischen Hypothyreose an. Die Identifikation von Schwangeren mit latenter Hypothyreose hat erst dann Konsequenzen, wenn ein eindeutiger therapeutischer Nutzen festgestellt wird. Wie bereits in Kapitel 1.4.2 dargelegt, ist dies bis heute nicht gelungen. Darüber hinaus existieren Studien, welche einen Vorteil eines universellen Schilddrüsen Screenings im Vergleich zu einem Screening von Risikopatientinnen ausschließen (Negro et al., 2010).

1.5.2.1 Leitlinien

Aufgrund der aktuellen Datenlage wird von anerkannten Fachgesellschaften ein auf „Risikopatientinnen“ beschränktes Schilddrüsen Screening empfohlen (Lazarus et al., 2014; Stagnaro-Green et al., 2011; Abalovich et al., 2007). Der Begriff „Risikopatientin“ wird von den verschiedenen Autoren unterschiedlich definiert. Alle Leitlinien (Stagnaro-Green et al., 2011; Groot et al., 2012; Lazarus et al., 2014; Abalovich et al., 2007) sehen ein Screening von Patientinnen mit den folgenden Merkmalen vor:

- Autoimmunthyreoiditis oder Hypothyreose
- Struma
- Autoantikörpern, vor allem TPO-Antikörper
- Für eine Hypothyreose typische Symptome
- Frauen mit Diabetes Mellitus Typ1 oder anderen Autoimmunerkrankungen
- Infertile Frauen
- Fehl- oder Frühgeburten in der Anamnese
- Schilddrüsenbestrahlung oder Operationen

In den Leitlinien der *Endocrine Society* (Groot et al., 2012) wird zusätzlich das Screening von Frauen mit folgenden Eigenschaften empfohlen:

- Frauen über 30 Jahren
- Therapie mit Levothyroxin

- Frauen, welche in Jodmangelgebieten leben

Die *American Thyroid Association* (Stagnaro-Green et al., 2011) schließt außerdem folgende Patientinnen in das Screening mit ein:

- Frauen mit einem BMI > 40 kg/m²
- Frauen unter Therapie mit Lithium oder Amiodaron
- Frauen, welche innerhalb der letzten sechs Wochen jodhaltiges Kontrastmittel verabreicht bekommen haben

1.5.3 Neugeborenenenscreening

Nach den Leitlinien der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) wird in Deutschland bei allen Neugeborenen ein Screening auf das Vorliegen einer angeborenen primären Hypothyreose durchgeführt. Das Screening erfolgt innerhalb der ersten 36 bis 72 Lebensstunden durch die Entnahme von Kapillarblut aus der kindlichen Ferse. Es führen ausschließlich erhöhte TSH-Werte zu einem positiven Testergebnis. Schilddrüsenalterationen, welche mit einem erniedrigten TSH-Spiegel einhergehen, bleiben bei einem Screening in dieser Form unentdeckt. Hierzu zählt sowohl die transiente neonatale Hyperthyreose aufgrund der Übertragung stimulierender TRAK, als auch die zentrale Hypothyreose (Nennstiel-Ratzel et al., 2011). Durch die simultane Bestimmung von TSH, T4 und TBG könnte zwar eine höhere Sensitivität in der Diagnostik dieser Erkrankungen erzielt werden, jedoch muss der ökonomische Nutzen des Screenings solch seltener Erkrankungen in Frage gestellt werden (Lanting et al., 2005; van Tijn et al., 2005; Besancon, 2014).

1.6 Ziele der Arbeit

Unter Berücksichtigung der derzeit bekannten epidemiologischen Daten ist anzunehmen, dass das Vorliegen einer „Schilddrüsenerkrankung“ in der Schwangerschaft sowie die Einnahme von „Schilddrüsenmedikamenten“ häufig sind. Der Begriff der „Schilddrüsenerkrankung“ wird in dieser Arbeit bewusst sehr weit gefasst und schließt alle Schwangeren ein, deren Anamnese oder körperliche Untersuchung Auffälligkeiten bezüglich der Schilddrüse aufwies. Dieses Vorgehen spiegelt am ehesten die klinische

Situation der behandelnden Gynäkologen und Pädiater wider. Oft liegen diesen Ärzten keinerlei Information zur Indikation der Einnahme von „Schilddrüsenmedikamenten“ der Mütter vor, und sie müssen selbst entscheiden welche Diagnostik notwendig ist, um eine mögliche Schilddrüsenfunktionsstörung der Kinder zu verhindern. Hinzu kommt die seit Jahren zwischen Endokrinologen kontrovers diskutierte Frage nach der Notwendigkeit eines generellen Schilddrüsen Screenings bei Schwangeren. Zwar bleiben durch das derzeit auf Risikopatientinnen beschränkte Screening viele Schilddrüsenerkrankungen unentdeckt. Ein eindeutiger Nutzen für Mutter und Kind, welcher ein Screening aller Schwangeren und die damit verbundenen Kosten rechtfertigen kann, wurde jedoch nicht nachgewiesen. Ziel dieser Studie ist es, das aktuelle diagnostische Vorgehen bei Neugeborenen von Müttern mit „Schilddrüsenerkrankungen“ abzubilden. Es soll gezeigt werden:

- welche pränatale Diagnostik von Seiten niedergelassener Gynäkologen sowie der Geburtenklinik erfolgt, um die „Schilddrüsenerkrankung“ der Mutter zu klassifizieren
- wie postnatal vorgegangen wird, um eine mögliche Schilddrüsenfunktionsstörung des Neugeborenen zu verhindern
- ob Unterschiede in der audiologischen Entwicklung der Kinder von Müttern mit „Schilddrüsenerkrankungen“ bis zum zweiten Lebensjahr bestehen

Aufbauend auf diese Beobachtungen soll ein Algorithmus entwickelt werden, welcher in der Situation einer „schilddrüsenkranken“ Mutter eine Empfehlung für die rationale Diagnostik beim Neugeborenen gibt.

2. Material und Methoden

2.1 Kollektiv

Für die in dieser Arbeit durchgeführte statistische Datenanalyse wurden aus einem Kollektiv von insgesamt 1819 Müttern, welche im Jahr 2012 in einer Bonner Geburtenklinik entbunden haben, Frauen nach speziellen Gesichtspunkten retrospektiv ausgewählt. Es wurde das Marienhospital als größte Geburtenklinik in Bonn gewählt, um eine ausreichend große und repräsentative Stichprobe in die Studie einzubeziehen. Die Mütter wurden anhand folgender Merkmale ausgewählt:

1. Einnahme von Schilddrüsenmedikamenten (sowohl L-Thyroxin und Kombinationspräparate mit Jod als auch Thyreostatika und Perchlorate) während der Schwangerschaft, bzw. während des Aufenthaltes in der Geburtenklinik
2. Einer im Anamnesebogen dokumentierten „Schilddrüsenerkrankung“
3. Vorliegen pathologischer Schilddrüsenwerte (TSH, fT3, fT4 oder AK) im Rahmen der Laboruntersuchung in der Geburtenklinik

Bei Vorliegen mindestens eines dieser Merkmale wurden die Mütter in die Stichprobe „Schilddrüsenkrank“ aufgenommen. Es konnte ein Kollektiv von 213 Müttern erhoben werden, was einem Anteil von 11,7 % aller Mütter entspricht. Das methodische Vorgehen der Kollektivauswahl ist in Abbildung 1 (Seite 25) dargestellt.

2.2 Methodik

2.2.1 Daten der Mütter

Folgende Angaben der 213 Mütter der Stichprobe „Schilddrüsenkrank“ wurden dokumentiert:

- Geburtsdatum
- Adresse und Telefonnummer der Mutter
- Adresse und Telefonnummer des behandelnden Gynäkologen
- Dauer des stationären Aufenthaltes

- Schwangerschaftswoche
- Geburtsmodus (spontan/Seccio)
- Entbindungsrisiko
- Schilddrüsenerkrankung (M. Hashimoto/M. Basedow/„andere Schilddrüsenerkrankungen“)
- Wurden Schilddrüsenmedikamente während des Krankenhausaufenthaltes eingenommen? (ja/nein)
- Wurde jemals eine Radiojodtherapie durchgeführt? (ja/nein)
- Wurde jemals eine Schilddrüsenoperation durchgeführt? (ja/nein)
- Lagen im Krankenhaus Schilddrüsenwerte der Mutter vor? (ja/nein)
- Wurden im Krankenhaus TRAKs bestimmt? (ja/nein)

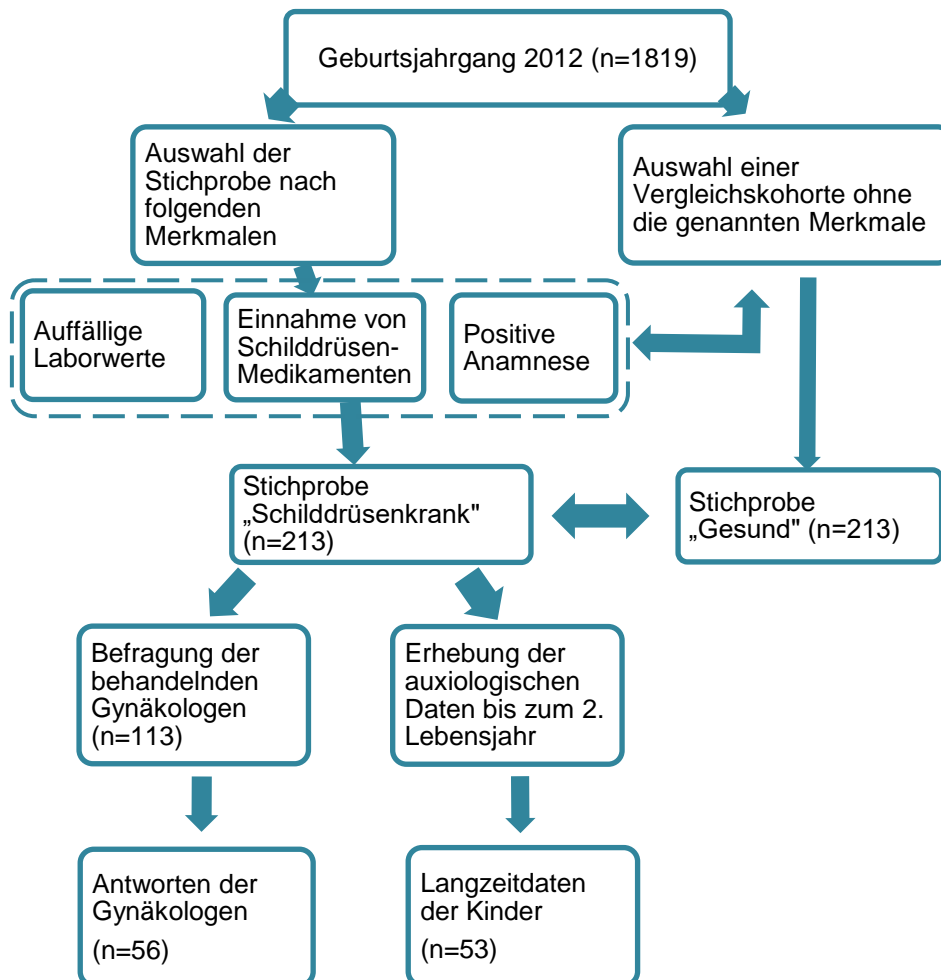


Abb. 1: Methodisches Vorgehen. Datenerhebung der beiden Stichproben „Schilddrüsenerkrank“ und „Gesund“ der vorliegenden Arbeit

2.2.2 Daten der Kinder

2.2.2.1 Geburtsparameter

Neben den Daten der Mütter wurden die Akten der Neugeborenen gesichtet und auch hier die für die Studie relevanten Angaben dokumentiert. Es handelt sich dabei um die folgenden im Rahmen der U1 erhobenen Parameter:

- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Geburtsgewicht
- Körperlänge
- Kopfumfang
- APGAR (5 min/10 min)
- pH-Wert der Nabelarterie
- Liegen Fehlbildungen vor? (ja/nein)
- Gab es sonstige Besonderheiten? (ja/nein)
- Wurde während des stationären Aufenthaltes weitere Schilddrüsendiagnostik über das normale Screening hinaus veranlasst? (ja/nein)

Um die Parameter der Kinder analysieren zu können, wurden diese außerdem in der Vergleichskohorte „Gesund“ bestimmt, welche 213 Kinder „schilddrüsengesunder“ Mütter des selben Jahrgangs und Krankenhauses umfasst. Als „schilddrüsengesund“ wurden Mütter definiert, auf welche die oben genannten Merkmale Eins bis Drei (2.1, S. 24) nicht zutrafen.

2.2.2.2 Auxiologische Parameter bis zum zweiten Lebensjahr

Neben den Geburtsmaßen der Kinder wurde die Entwicklung bis zum zweiten Lebensjahr dokumentiert. Im Rahmen einer telefonischen Umfrage waren 53 Mütter (25%) mit „Schilddrüsenerkrankung“ dazu bereit, Angaben zu der im Untersuchungsheft dokumentierten Entwicklung ihres Kindes zu machen.

Dabei wurden folgende Werte von U2 (3.-10. Tag) bis U7 (21.-24. Monat) dokumentiert:

- Datum der Untersuchung
- Körpergewicht
- Körperlänge
- Kopfumfang
- BMI
- Gesamteindruck
- Besonderheiten

2.2.2.3 Standard deviation score

Um die auxiologischen Parameter der beiden Stichproben „Schilddrüsenkrank“ und „Gesund“ bezüglich ihrer Lage in der Gesamtbevölkerung miteinander vergleichen zu können, wurde der *Standard deviation score* (SDS) berechnet. Es handelt sich dabei um eine z-Transformation, nach welcher einzelne Messwerte nicht mehr in ihrer Originalmaßinheit angegeben werden, sondern im Vielfachen der Standardabweichung der gängigen Normwerte. Die Berechnung erfolgt nach folgender Formel:

$$z_i = \frac{(x_i - \bar{x})}{s}$$

z_i : z-transformierter Stichprobenwerte

x_i : Originalwerte der Stichprobe

\bar{x} : altersentsprechender Mittelwert der Gesamtbevölkerung

s : Standardabweichung der Gesamtbevölkerung

(Bortz und Schuster, 2010)

Mit Hilfe des „Kinderarztrechners“ für Körperperzentilen und Geburtsperzentilen wurde für jeden Originalwert der jeweilige z-transformierte Stichprobenwert berechnet (Gräfe, 2012; Braegger et al., 2011; Kromeyer-Hauschild et. al., 2001; Voigt et al., 2006).

2.2.3 Befragung der Gynäkologen

Um weitere Informationen über das diagnostische Vorgehen bei „schilddrüsenkranken“ Müttern dieser Studie zu erhalten, erfolgte die Befragung 113 niedergelassener Gynäkologen. Hierzu wurde ein Fragebogen entwickelt (6.2, S. 71), welcher zum Einen das generelle Vorgehen bei Müttern mit „Schilddrüsenenerkrankungen“ abbilden, zum Anderen weitere Informationen zur Erkrankung der Mütter dieser Kohorte liefern sollte. Die Fragen orientieren sich an Leitlinien der *Endocrine Society* sowie der *European Thyroid Association* und beinhalten sowohl offene, als auch Multiple-Choice-Fragen (Groot et al., 2012; Lazarus et al., 2014). Nach einer etwa vierwöchigen Wartezeit sowie telefonischen Nachfragen antworteten 56 Ärzte mit einem ausgefüllten Bogen, was einer Rücklaufquote von 49,6 % entspricht.

2.2.4 Literaturrecherche

Um die eigenen Ergebnisse mit dem aktuellen Forschungsstand in Beziehung setzen zu können, wurde eine umfangreiche und systematische Literaturrecherche betrieben. Mit Hilfe des Literaturverwaltungsprogramms Citavi konnte eine Suche in den folgenden Datenbanken realisiert werden: WorldCat, PubMed, Bonn Universitäts- und Landesbibliothek, Berlin Charité-Universitätsmedizin, Deutsches Ärzteblatt (DIMDI), sowie MEDLINE 1960 bis heute (DIMDI). Die Internetplattform *Up to date* diente ebenfalls der Suche nach aktueller wissenschaftlicher Literatur zu dem Thema der vorliegenden Arbeit. Folgende MeSH Terms wurden verwendet:

thyroid disease, graves disease, Hashimoto thyreoiditis, Autoimmun thyreoiditis, pregnancy, infant/newborn, congenital hyperthyreodism, congenital hypothyreodism, thyroid-stimulating immunglobins, thyroglobin antibodies, thyroid peroxidase, auto-antibodies

2.2.5 Statistische Analyse

Mit Hilfe von Microsoft Office EXEL 2007 und dem Statistikprogramm SPSS Version 11.5 für Microsoft Windows erfolgte die statistische Analyse. Die Antworten der Gynäkologen in den Fragebögen wurden mittels deskriptiver Statistik ausgewertet, indem die absoluten und relativen Häufigkeiten sowie Mittelwert, Median und Standardabweichung berechnet wurden. Die graphische Darstellung konnte mit Hilfe von Exel

realisiert werden. Die im Krankenhaus durchgeführte Diagnostik der „schilddrüsenkranken“ Mütter sowie die postpartalen Untersuchungen der Neugeborenen wurde ebenfalls deskriptiv ausgewertet. Zum Vergleich der Mittelwerte der Geburtsparameter der Kinder der beiden unabhängigen Stichproben „Gesund“ und „Schilddrüsenkrank“ musste zunächst der Levene-Test und im Anschluss der t-Test angewendet werden. Mit Hilfe dieser beiden Analyseverfahren lässt sich eine Aussage darüber treffen, ob sich die einzelnen Merkmale der beiden Stichproben signifikant unterscheiden. Das Signifikanzniveau lag bei 5 %. Um die beiden Schilddrüsenerkrankungen Morbus Basedow und Morbus Hashimoto miteinander verglichen zu können, konnte ebenfalls der t-Test genutzt werden. Die audiologische Entwicklung der Kinder von Müttern mit Schilddrüsenerkrankungen wurde deskriptiv beschrieben und die mittleren SDS-Werte der einzelnen Untersuchungen bis zum Alter von zwei Jahren mit den altersentsprechenden Normwerten verglichen. Mit Hilfe des Kinderarztrechners Ped (z) (Gräfe, 2012; Braegger et al., 2011; Kromeyer-Hauschild et. al., 2001; Voigt et al., 2006) konnten die ermittelten Werte für Gewicht, Körperlänge und Kopfumfang in die geschlechtsspezifischen Perzentilen eingetragen werden.

2.3 Einverständnis der Mütter

Mit Hilfe der aus der Akte entnommenen Telefonnummern wurden die ausgewählten Mütter telefonisch kontaktiert und um ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gebeten. Hierbei wurde darüber aufgeklärt, dass alle Angaben zu ihnen oder ihren Kindern streng vertraulich behandelt und alle Daten nur in anonymisierter Form in der Studie verwendet werden. Darüber hinaus wurden die Mütter schriftlich um ihr Einverständnis zur Befragung ihrer behandelnden Gynäkologen gebeten (6.3, S. 76). In der Erklärung konnten die Mütter ebenfalls ihr Einverständnis für die Entnahme von Blut sowie körperliche Untersuchungen ihrer Kinder geben, was in einer weiterführenden Studie von Bedeutung ist und keinen Teil dieser Arbeit darstellt.

2.4 Ethikvotum

Die beschriebene Methodik wurde von der Ethikkommission der Universität Bonn mit folgender Referenz-Nummer befürwortet: 130/13.

3. Ergebnisse

3.1 Pränataldiagnostik bei Schwangeren mit „Schilddrüsenerkrankungen“

Um die schilddrüsenspezifische Pränataldiagnostik in der Schwangerschaft näher beurteilen zu können, wurden zum Einen niedergelassene Gynäkologen befragt, zum Anderen wurden die in der Geburtenklinik durchgeführten Laboruntersuchungen analysiert.

3.1.1 Diagnostik der Gynäkologen

Die Auswertung des Fragebogens an niedergelassene Bonner Gynäkologen gibt Aufschluss über das diagnostische Vorgehen und die pränatale Betreuung der Mütter.

3.1.1.1 Fragen zum allgemeinen Vorgehen

Abbildung 2 zeigt, dass der Großteil niedergelassener Gynäkologen (96 %) eine Jodprophylaxe in der Schwangerschaft empfiehlt. Die verordnete Dosierung variiert zwischen 100 und 250 µg.

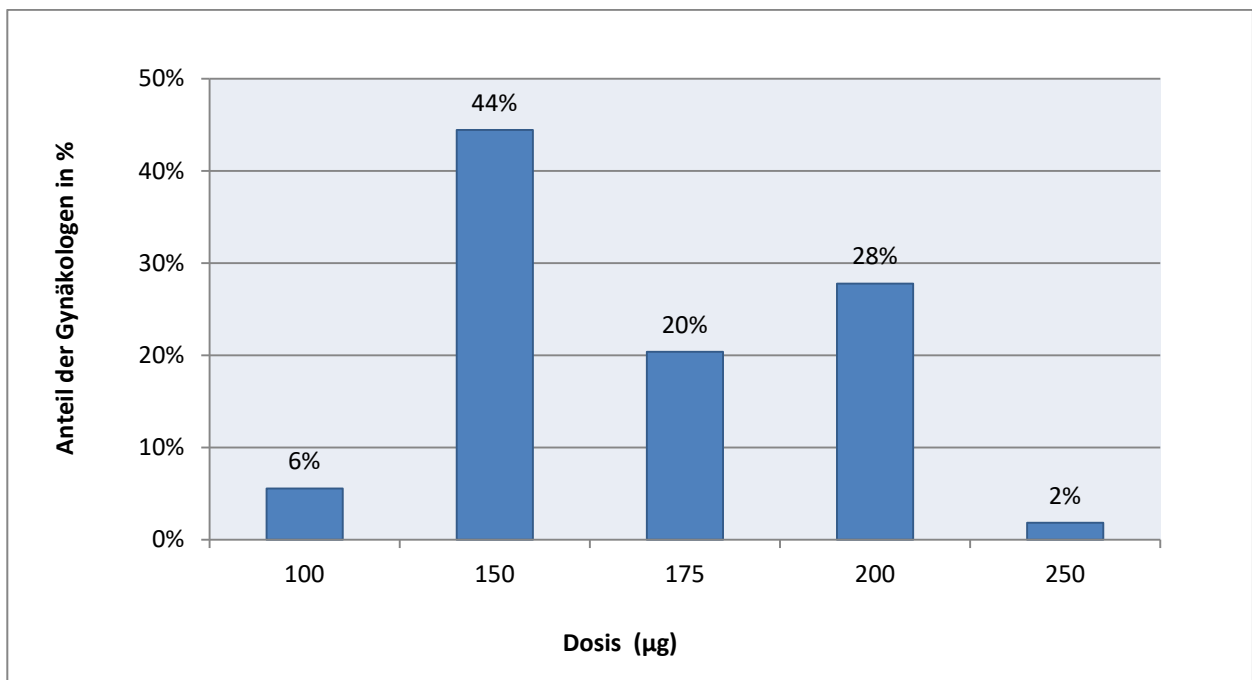


Abb. 2: Jodprophylaxe. Dosierung der von befragten Gynäkologen verschriebenen Jodprophylaxe in der Schwangerschaft in µg

Auf die Frage, ob routinemäßig eine Bestimmung des TSH-Wertes bei werdenden Müttern durchgeführt wird, antworteten 39 % der Ärzte mit „ja“. Der Zeitpunkt dieser Laboruntersuchung wird dabei unterschiedlich gewählt, was in Abbildung 3 veranschaulicht wird.

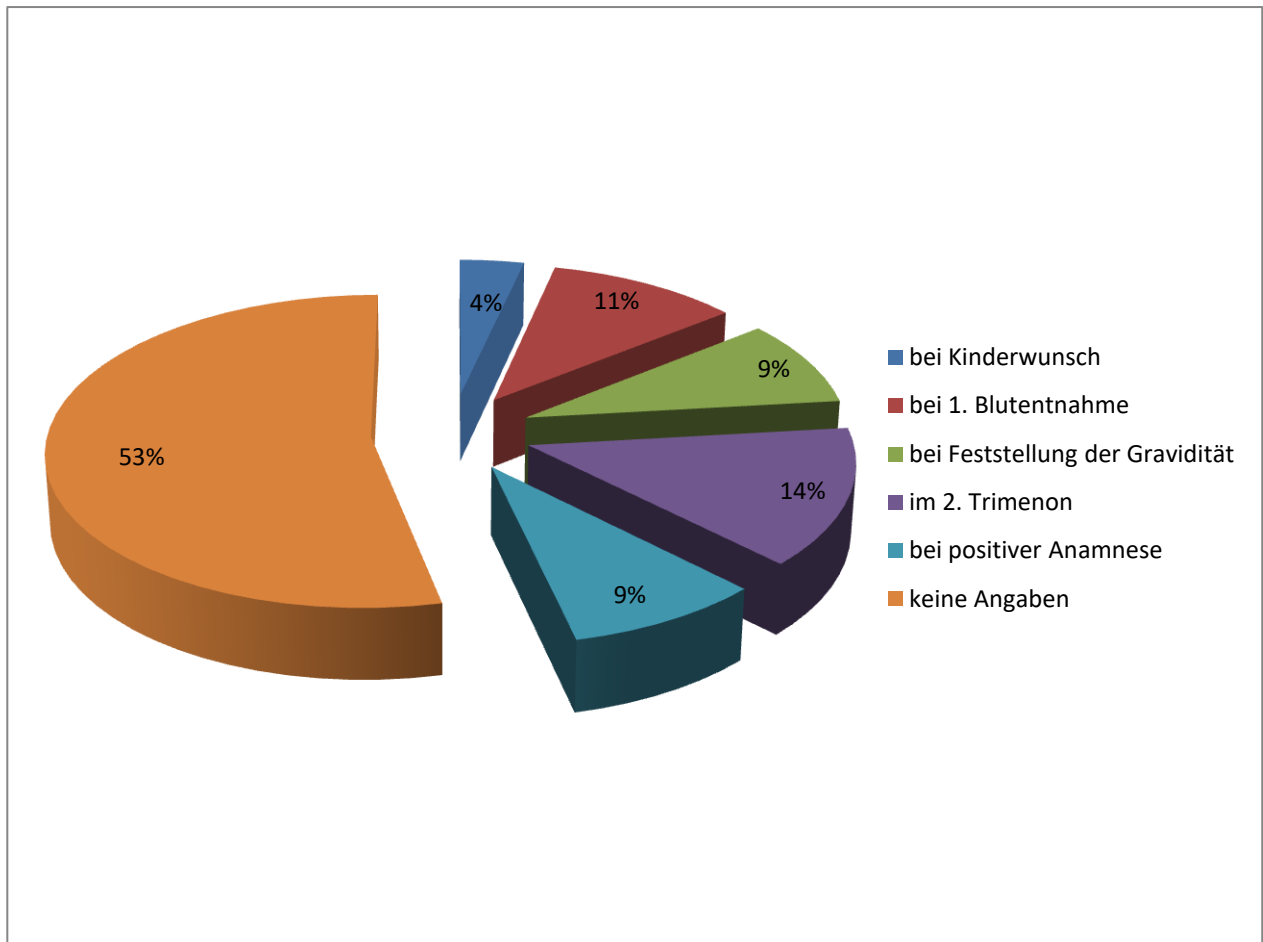


Abb. 3: Zeitpunkt der TSH-Bestimmung. Auswertung der Angaben der Gynäkologen zum Zeitpunkt der TSH-Bestimmung bei Schwangeren

Analysiert man die Angaben der Gynäkologen auf die Frage, ab welchem TSH-Wert einer vermeintlich gesunden Mutter sie eine weitere Diagnostik einleiten, gibt die Mehrheit einen oberen Grenzwert des TSH von 2,5 mU/l und einen unteren Wert von 0,1 mU/l an (Abbildung 4). Dennoch haben einige Ärzte einen anderen Grenzbereich gewählt.

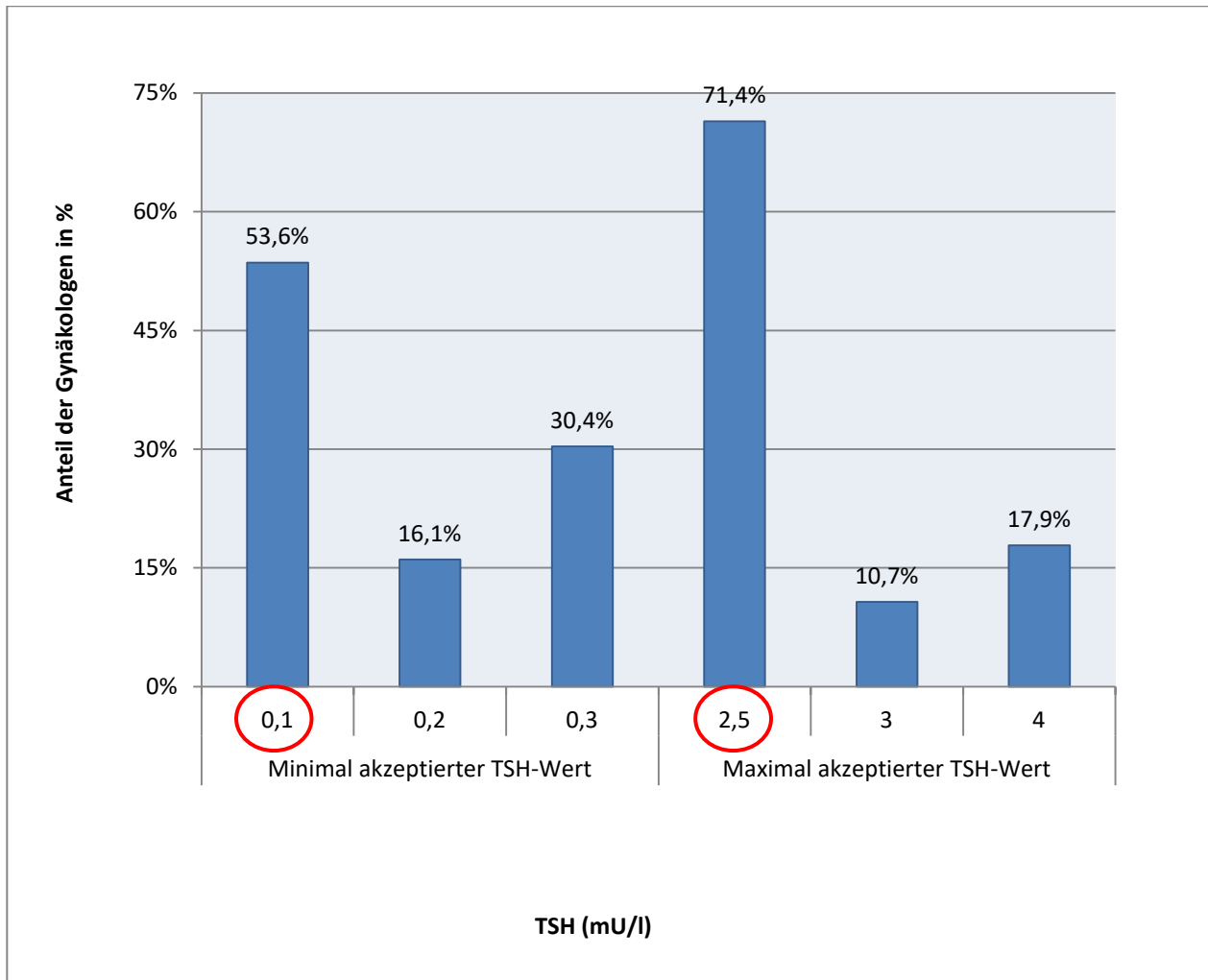


Abb. 4: TSH-Werte zum Anlass weiterer Diagnostik. Minimal und maximal akzeptierter TSH-Wert, ab welchem befragte Gynäkologen eine weitere Schilddrüsendiagnostik bei Schwangeren einleiten

Es handelt sich bei der weiteren Diagnostik vor allem um die Bestimmung von fT3 und fT4. Rund ein Drittel der Gynäkologen bestimmt TRAK, 38 % führen eine Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse durch (Abbildung 5).

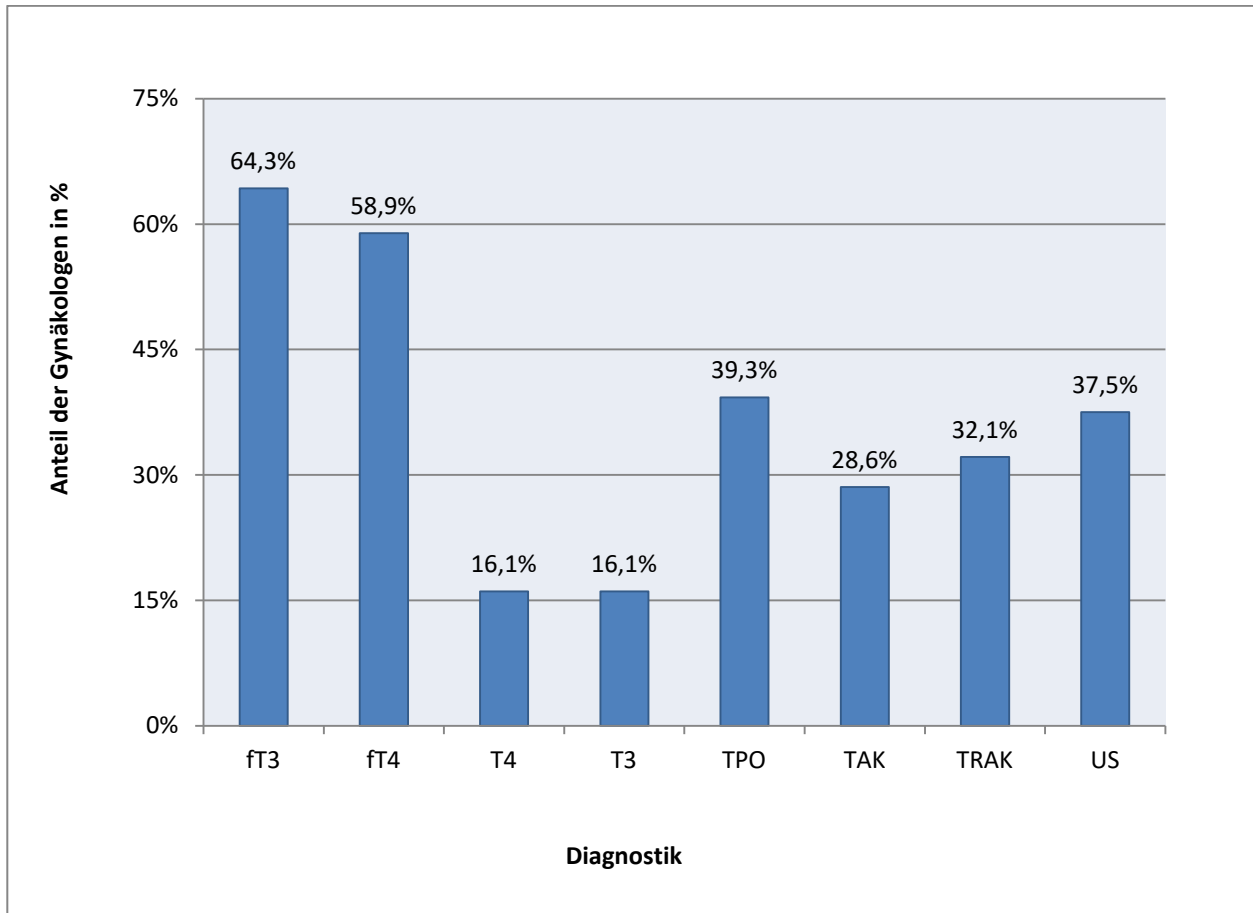


Abb. 5: Weitere Diagnostik der Gynäkologen. Darstellung der erweiterten laborchemischen Diagnostik sowie der Durchführung eines Ultraschalls (US) niedergelassener Gynäkologen bei Patientinnen mit TSH-Werten außerhalb der akzeptierten Grenzbereiche

Der Großteil der befragten Gynäkologen gab an, nicht selbst die weitere Diagnostik einzuleiten und die Betreuung der „schilddrüsenkranken“ Mutter an einen Kollegen abzugeben. In Abbildung 6 erkennt man, dass 38 % der Gynäkologen die Patientin an einen Nuklearmediziner überweisen, 36 % an einen Internisten.

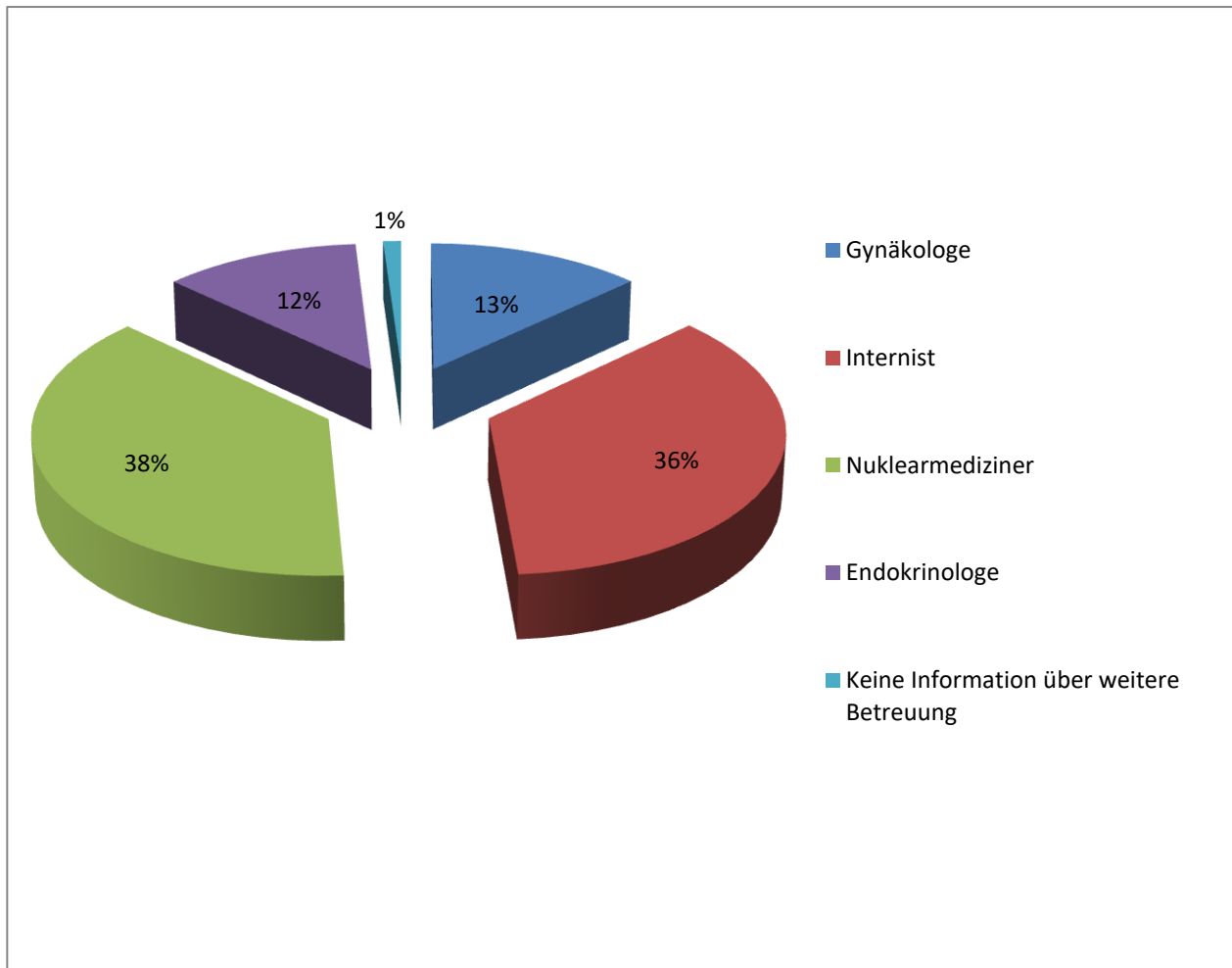


Abb. 6: Weitere Betreuung der Schwangeren. Antworten befragter Gynäkologen auf die Frage, welcher Arzt die weitere Betreuung einer „schilddrüsenkranken“ Patientin übernimmt

3.1.1.2 Fragen zum Vorgehen bei Schwangeren mit bekannter Hypothyreose

Mit einem Anteil von 59 % gaben befragte Gynäkologen an, selbst die L-Thyroxin-Dosis einer Patientin mit Hypothyreose in der Schwangerschaft zu verändern. Die maximal akzeptierten TSH-Werte, die mit dieser Anpassung des Medikaments erzielt werden sollen, liegen im Bereich zwischen 1 bis 3 mU/l. 70 % der Werte liegen zwischen 1 und 2 mU/l, 30 % zwischen 2,5 und 3 mU/l (Abbildung 7).

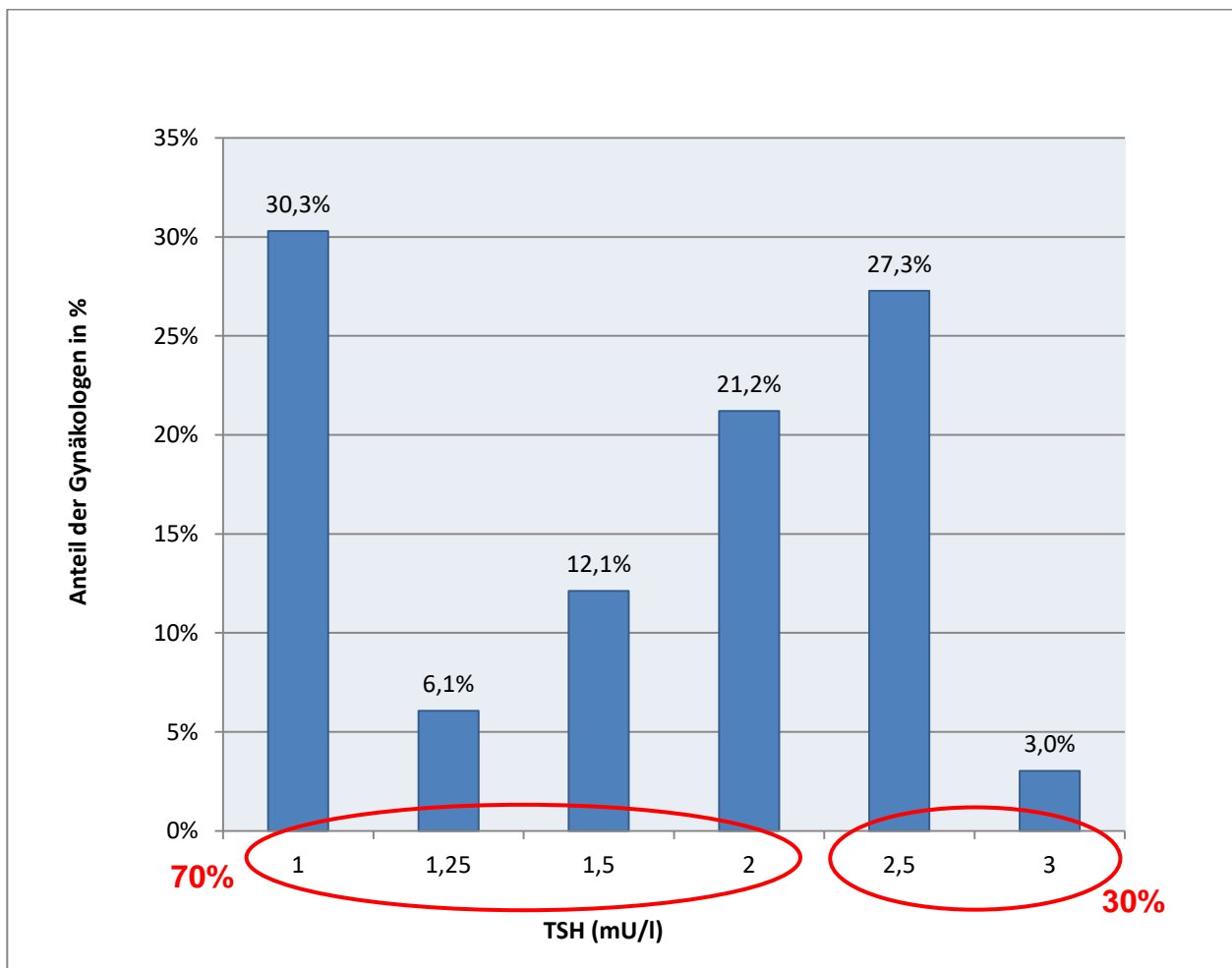


Abb. 7: Maximal akzeptierter TSH-Wert bei Schwangeren mit Hypothyreose. Werte oberhalb der jeweiligen Grenzen werden von befragten Gynäkologen als pathologisch angesehen

Auf die Frage, welche weiteren Laborparameter bestimmt werden, antworteten 46 % der Ärzte fT3, 48 % fT4. 40 % gaben an, den Antikörperstatus der Patientin zu untersuchen. In Abbildung 8 wird der von den Ärzten gewählte zeitliche Abstand dieser Laborkontrollen veranschaulicht.

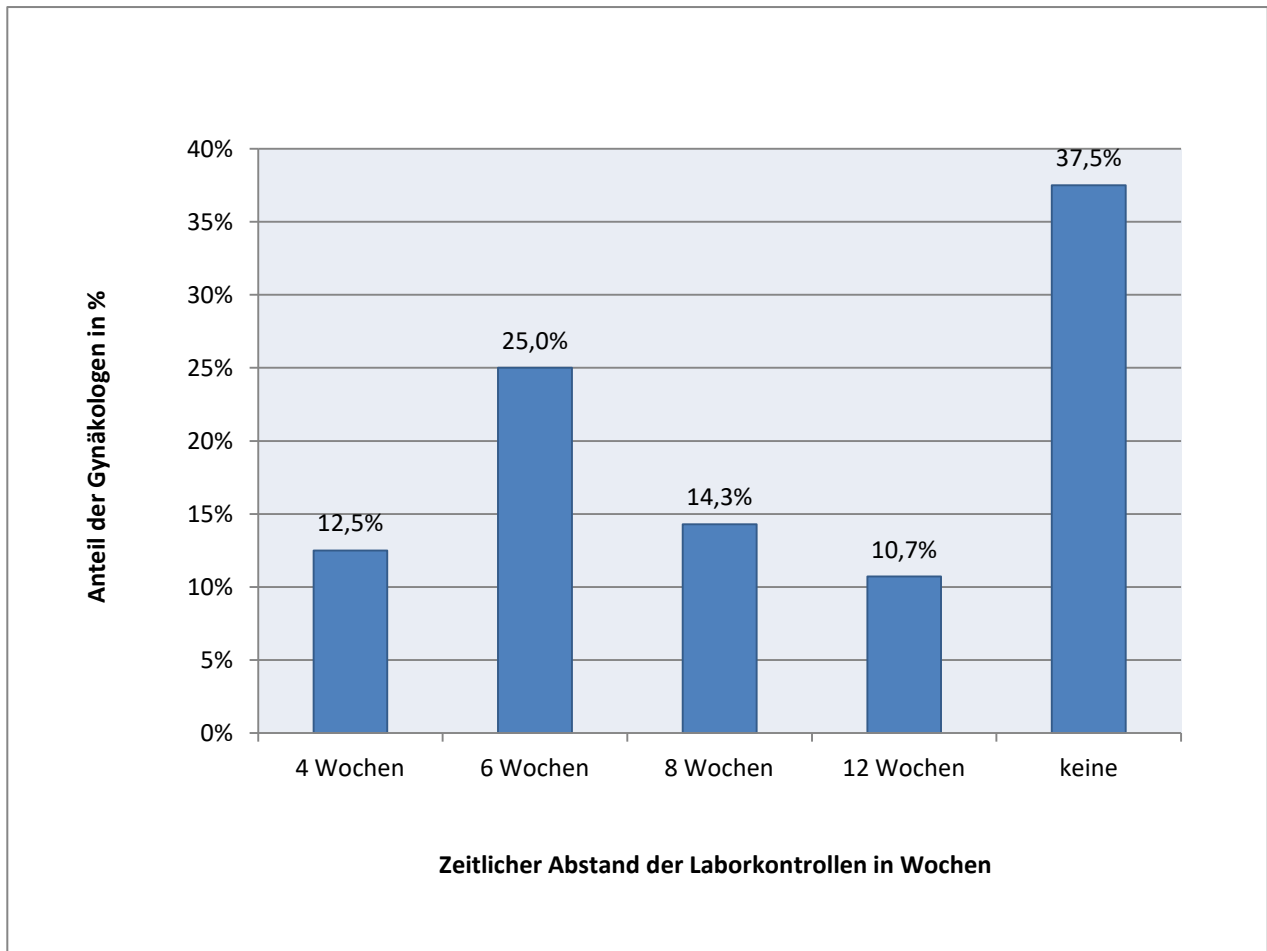


Abb. 8: Laborkontrollen bei Hypothyreose. Angaben der befragten Gynäkologen zur Häufigkeit laborchemischer Kontrollen der Schilddrüsenparameter TSH, fT3, fT4 und Antikörper bei Schwangeren mit Hypothyreose

Sonographische Kontrollen des Fetus führen 78 % der Gynäkologen in den gleichen zeitlichen Abständen wie bei gesunden Schwangeren durch, lediglich 14 % verkürzen die Zeitintervalle der einzelnen Untersuchungen auf vier Wochen (Abbildung 9).

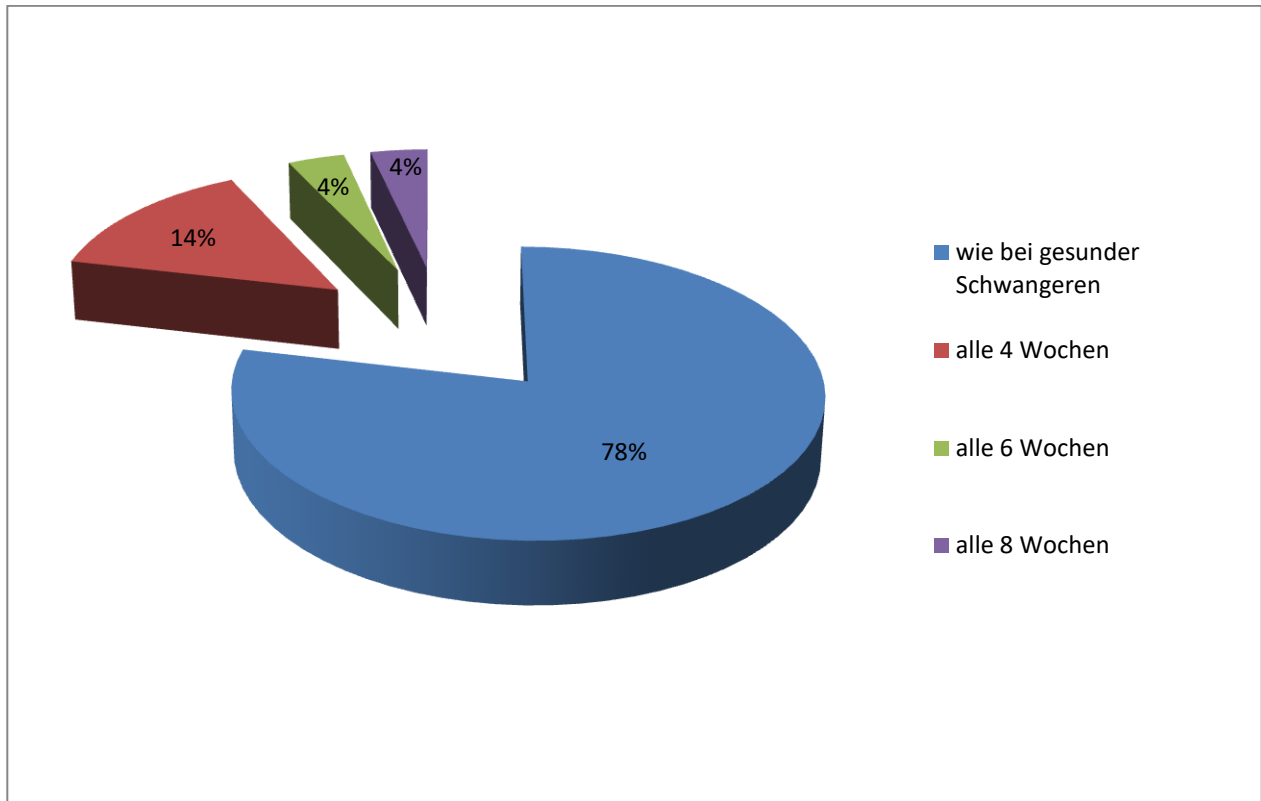


Abb. 9: Häufigkeit sonographischer Kontrollen des Fetus bei Hypothyreose. Antworten niedergelassener Gynäkologen auf die Frage, wie oft sonographische Kontrollen des Fetus bei Schwangeren mit Hypothyreose durchgeführt werden

3.1.1.3 Fragen zum Vorgehen bei Schwangeren mit bekannter Hyperthyreose

Auf die Frage, zu welchem Zeitpunkt Gynäkologen TRAK bei Patientinnen mit bekanntem Morbus Basedow bestimmen, antworteten 81 % der Ärzte, selbst keine Bestimmung vorzunehmen und gehen davon aus, dass ein Kollege diese Aufgabe wahrnehme (Abbildung 10).

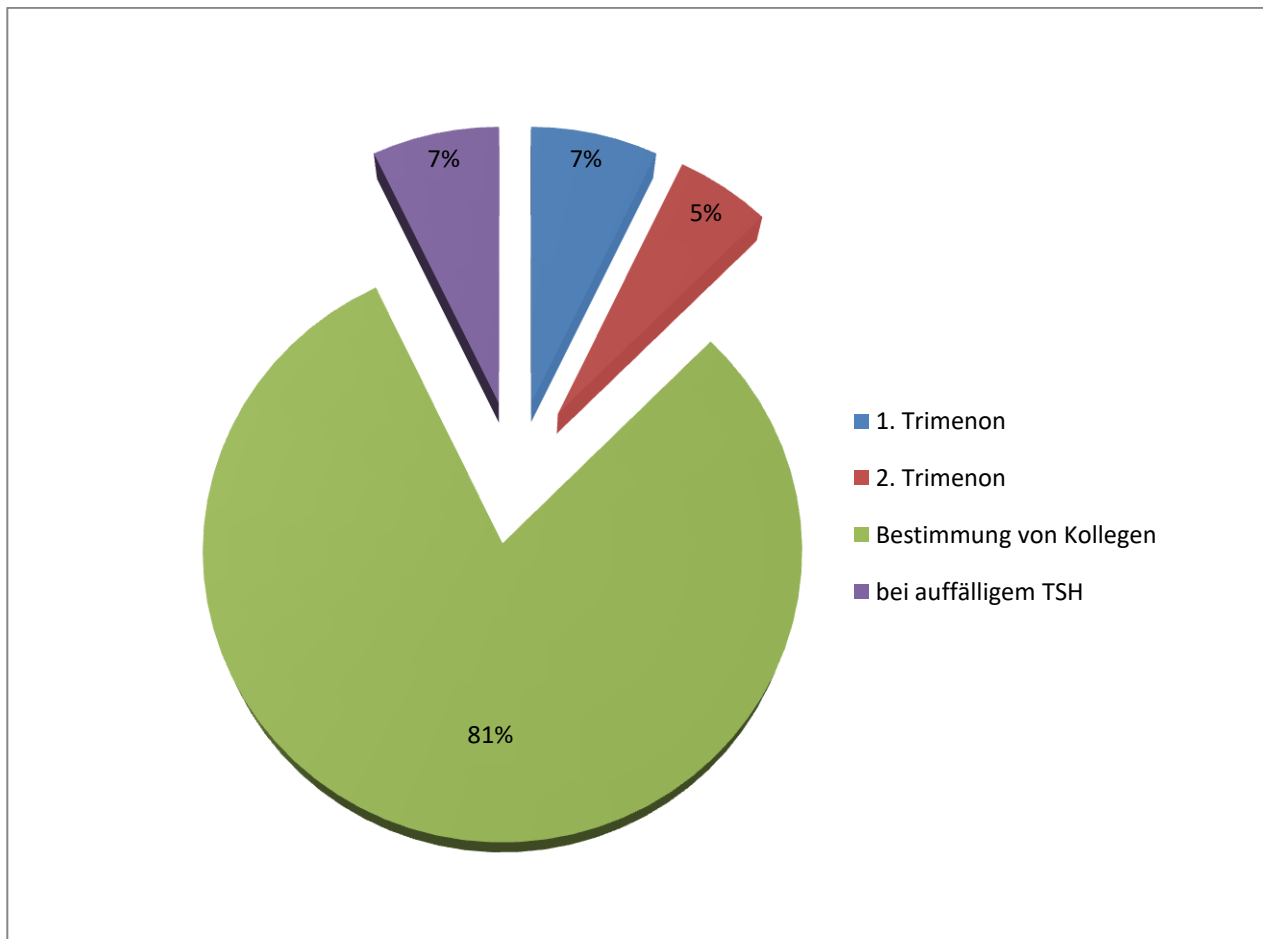


Abb. 10: Zeitpunkt der Bestimmung von TRAKs. Angaben der befragten Gynäkologen auf die Frage, wann sie bei Patientinnen mit Morbus Basedow eine TRAK-Bestimmung vornehmen

3.1.1.4 Fragen zum Vorgehen bei schilddrüsenkranken Müttern der Stichprobe

Im dritten Teil des Fragebogens wurden die Gynäkologen zum diagnostischen Vorgehen bei Müttern der Stichprobe „Schilddrüsenkrank“ der vorliegenden Studie befragt. Abbildung 11 zeigt, dass 51 % angaben, keine eigenständige Überprüfung der Laborparameter vorzunehmen. Auf die Frage, mit welcher Häufigkeit sonographische Kontrollen der Schilddrüse durchgeführt werden, antworteten 76 % der Gynäkologen, dass sie keine Ultraschalluntersuchungen veranlassen (Abbildung 12).

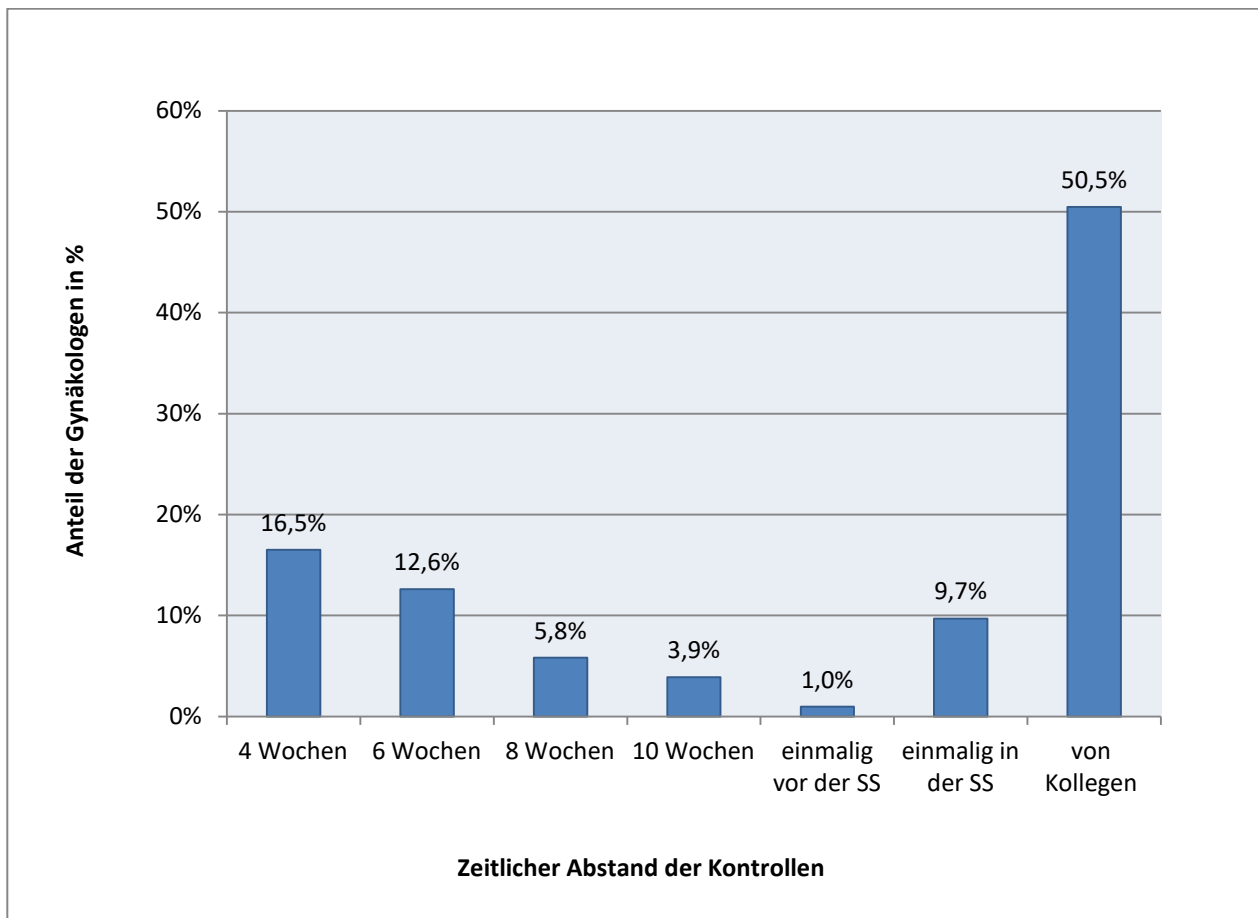


Abb. 11: Häufigkeit der Kontrollen der mütterlichen Schilddrüsenparameter. Angaben befragter Gynäkologen zum zeitlichen Abstand laborchemischer Kontrollen der Schilddrüsenparameter TSH, fT3, fT4 und Antikörper bei Patientinnen der Kohorte „Schilddrüsenkrank“ in der Schwangerschaft (SS) der vorliegenden Studie

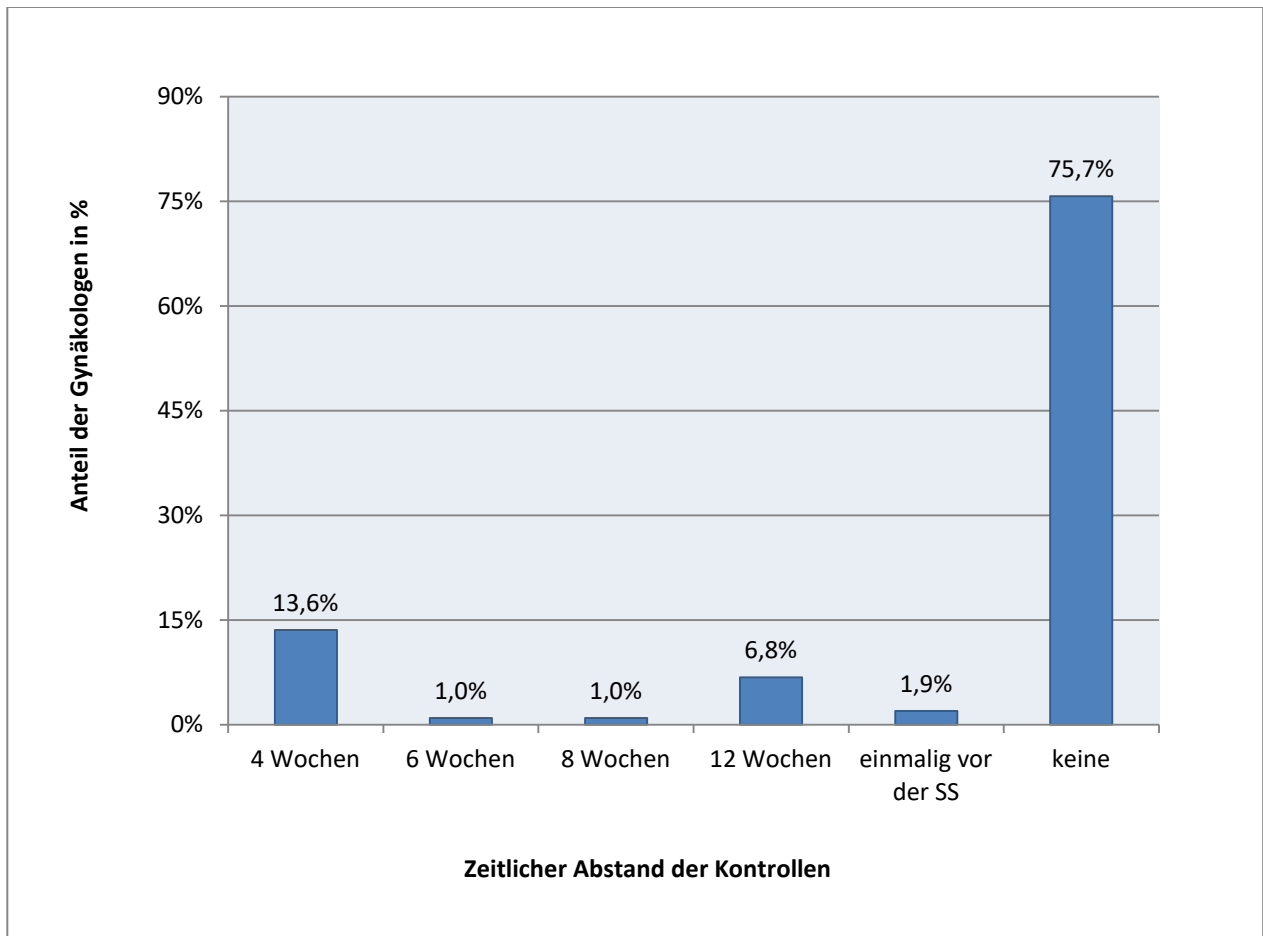


Abb. 12: Häufigkeit sonographischer Kontrollen der Schilddrüse. Angaben der befragten Gynäkologen zum zeitlichen Abstand sonographischer Kontrollen der Schilddrüse bei Patientinnen der Kohorte „Schilddrüsenkrank“ in der Schwangerschaft (SS) der vorliegenden Studie

Des Weiteren wurden die betreuenden Gynäkologen nach der Häufigkeit fetaler Ultraschalluntersuchungen gefragt. Hier gaben 44 % an, alle vier Wochen dieses bildgebende Verfahren anzuwenden (Abbildung 13).

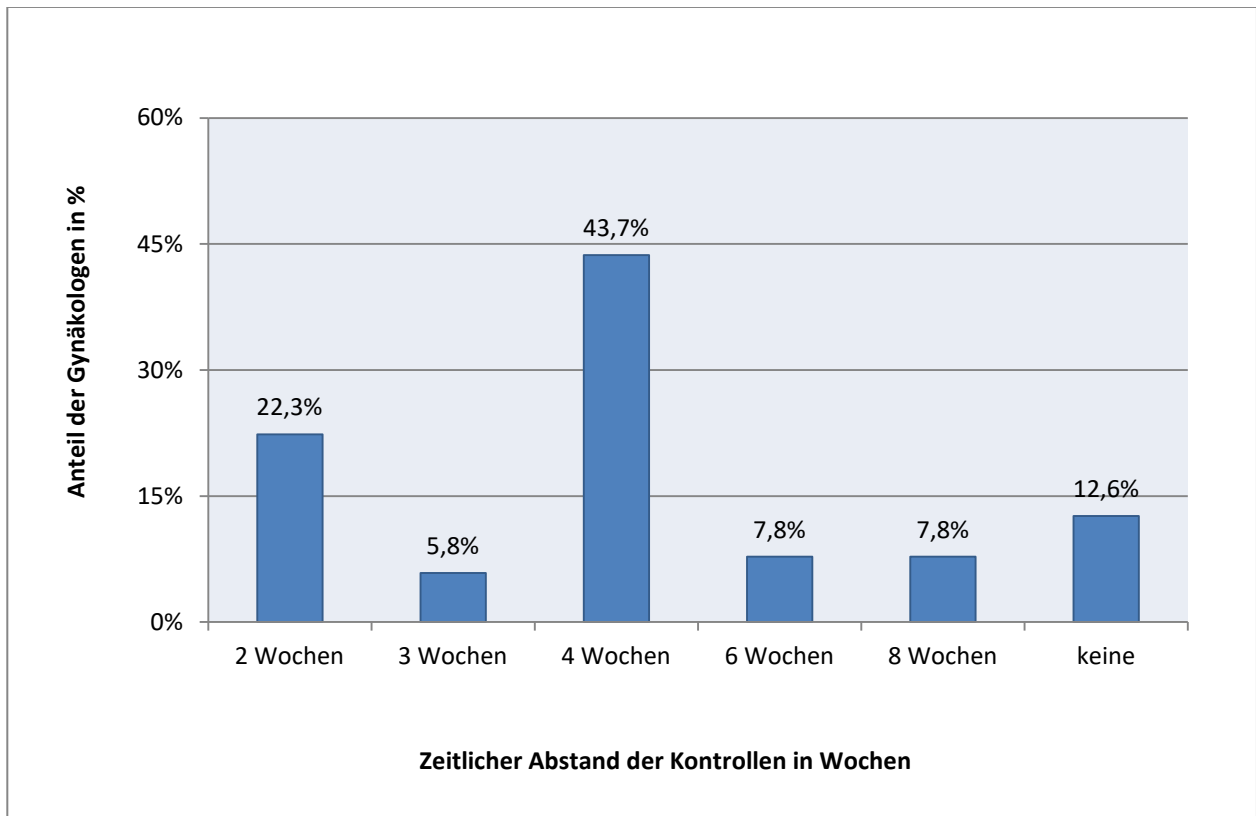


Abb. 13: Häufigkeit der fetalen Ultraschallkontrollen. Antworten der Gynäkologen auf die Frage nach der Häufigkeit fetaler Ultraschalluntersuchungen in der Kohorte „Schilddrüsenkrank“ der vorliegenden Studie

3.1.2 Diagnostik in der Geburtsklinik

Neben dem diagnostischen Vorgehen der behandelnden Gynäkologen wurden die in der Geburtsklinik durchgeführten Untersuchungen analysiert. Bei 213 Müttern der Ausgangskohorte von 1819 Müttern lag eine „Schilddrüsenerkrankung“ vor, was einer relativen Häufigkeit von 11,7 % entspricht. Die heterogene Stichprobe „Schilddrüsenkrank“ soll zunächst in einzelne, für diese Arbeit relevante Subklassen aufgeteilt werden.

3.1.2.1 Klassifizierung der Stichprobe „Schilddrüsenkrank“

Aufgrund der bereits beschriebenen klinischen Relevanz der beiden Schilddrüsenerkrankungen Morbus Basedow und Morbus Hashimoto, wurden Patientinnen mit diesen Erkrankungen gesondert analysiert. Alle weiteren Patientinnen, welche einen Großteil der Mütter ausmachen, wurden in die Gruppe „andere Schilddrüsenerkrankungen“ eingeordnet. Hierunter fallen alle Schilddrüsenfunktionsstörungen ohne

den Nachweis von Autoantikörpern, welche für die vorliegende Studie nicht relevant sind. Im Einzelnen zählen hierzu nicht-autoimmune Thyreoiditiden wie die Thyreoiditis de Quervain, die akute sowie die Riedelsche Thyreoiditis, jodinduzierte Schilddrüsenfunktionsstörungen sowie Autonomen. Auch zählen iatrogen bedingte Alterationen nach Radiojodtherapie oder Schilddrüsenoperation und medikamenteninduzierte Erkrankungen dazu. Angeborene Schilddrüsenerkrankungen wie Hormonresistenzen oder Rezeptormutationen, welche jedoch in der relativen Häufigkeit einen geringen Anteil ausmachen (Herold, 2013), werden ebenfalls hier eingeordnet. Bei 37 Müttern wurde ein Morbus Hashimoto diagnostiziert. Daraus lässt sich eine relative Häufigkeit von 2,03 % der Ausgangsstichprobe von 1819 Schwangeren errechnen. In sieben Fällen litten die Mütter an Morbus Basedow, was einer relativen Häufigkeit von 0,38 % entspricht. Die übrigen 169 Mütter (9,29 %) wurden in die Untergruppe „andere Schilddrüsenerkrankungen“ eingeordnet (Abbildung 14).

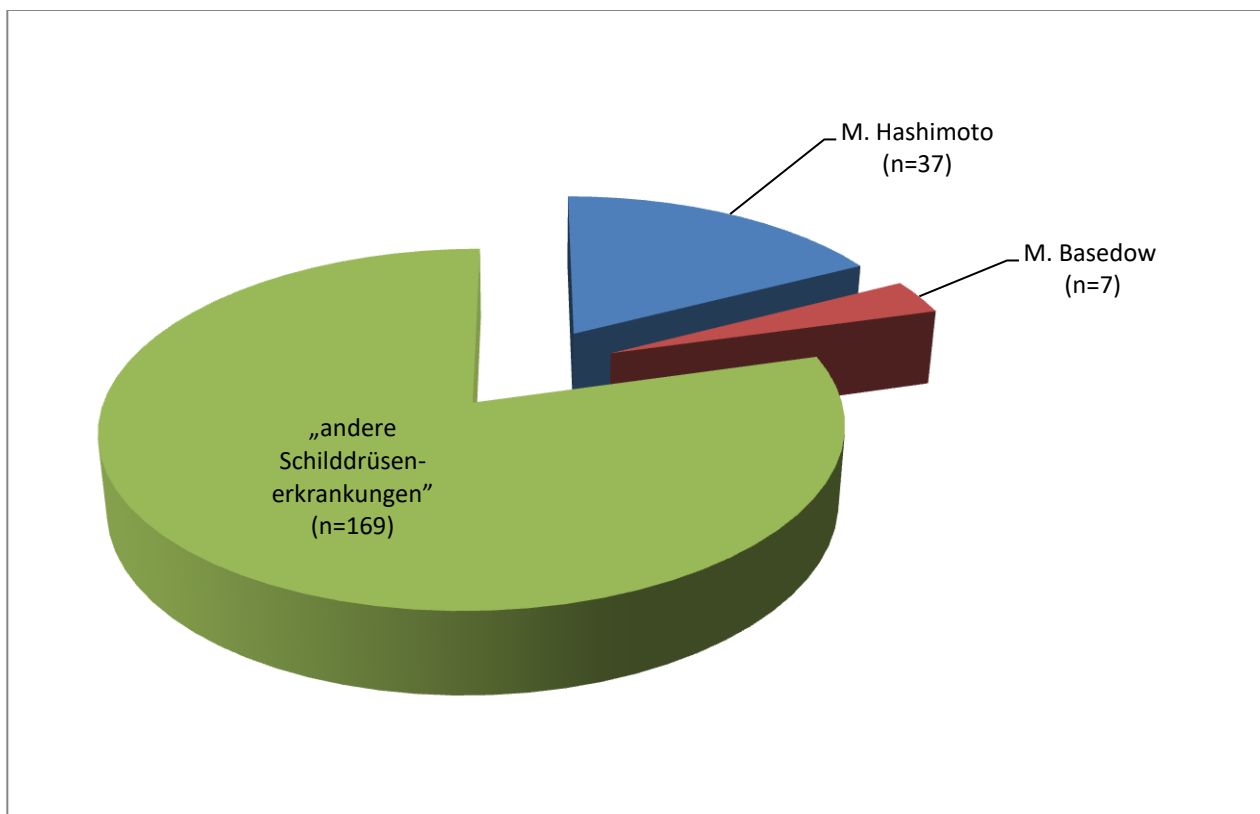


Abb. 14: Verteilung der „Schilddrüsenerkrankungen“. Häufigkeitsverteilung der für die vorliegende Studie relevanten Schilddrüsenerkrankungen nach Sichtung der Krankenhausakten

188 der als „schilddrüsenkrank“ klassifizierten Frauen (88%) nahmen während ihres stationären Aufenthaltes Schilddrüsenmedikamente ein. Nur bei 53 „schilddrüsenkranken“ Frauen (24 %) wurden schilddrüsenspezifische Laboruntersuchungen durchgeführt. Bezieht man die Bestimmung der Schilddrüsenparameter (TSH, fT3, fT4 oder AK) auf die studienspezifische Diagnose der Patientinnen, so ergibt sich eine Durchführung der Laboruntersuchungen insbesondere bei Müttern mit Morbus Basedow. Bei acht von 37 (22 %) Patientinnen mit Morbus Hashimoto wurden die genannten Schilddrüsenwerte in der Geburtsklinik überprüft. Eine TRAK-Bestimmung wurde bei einer an Morbus Hashimoto erkrankten Schwangeren durchgeführt (3 %). Von insgesamt sieben Patientinnen mit Morbus Basedow wurden in fünf Fällen (71 %) die Schilddrüsenparameter gemessen und bei einer Patientin (14 %) eine zusätzliche Bestimmung der TRAK vorgenommen (Tabelle 2). Bei genauerer Analyse der Gruppe der Frauen mit Morbus Basedow stellt man fest, dass fünf der sieben Patientinnen während ihres Krankenhausaufenthaltes thyreostatische Medikamente eingenommen haben (71 %). Bei vier der medikamentös behandelten Frauen wurden Laborparameter bestimmt (80 %), eine Patientin wurde auf das Vorliegen von TRAK untersucht (20 %).

Tab. 2: Diagnostik im Krankenhaus bezogen auf die einzelnen Diagnosen. Tabellarische Darstellung der laborchemischen Untersuchungen bei Müttern der einzelnen Diagnosegruppen der Stichprobe „Schilddrüsenkrank“

Diagnosegruppen der Stichprobe „Schilddrüsenkrank“	Schilddrüsenwerte (TSH, fT3, fT4, AK) wurden bestimmt	TRAK der Mutter wurden bestimmt
Morbus Hashimoto	n=8 (21,6 %)	n=1 (2,7 %)
Morbus Basedow	n=5 (71,4 %)	n=1 (14,3 %)
„andere Schilddrüsenerkrankungen“	n=39 (32,1 %)	n=2 (1,2 %)

3.2 Postpartale Diagnostik bei Neugeborenen „schilddrüsenkranker“ Mütter

Um die postpartal durchgeführte Diagnostik analysieren zu können wurde dokumentiert, bei wie vielen Kindern der Mütter mit „Schilddrüsenerkrankung“ Laboruntersuchungen über das normale TSH-Screening hinaus durchgeführt wurden. Diese beinhalten die

Bestimmung von TSH, fT3, fT4 sowie der Antikörper. Lediglich bei 19 von insgesamt 213 Neugeborenen (9 %) wurde diese erweiterte Diagnostik veranlasst. Es wird außerdem ein Bezug zur Erkrankung der Mutter hergestellt. Bei sechs von 37 (16 %) Kindern von Müttern mit Morbus Hashimoto erfolgten Laborkontrollen zum Ausschluss einer Schilddrüsenerkrankung. Im Falle einer an Morbus Basedow erkrankten Mutter wurde eines von sieben (14 %) Kindern untersucht (Tabelle 3).

Tab. 3: Bestimmung der SD-Parameter des Neugeborenen. Tabellarische Darstellung der laborchemischen Bestimmung der Schilddrüsenparameter (SD-Parameter) TSH, fT3, fT4 und Antikörper beim Neugeborenen, bezogen auf die für diese Arbeit relevanten Diagnosegruppen der mütterlichen Schilddrüsenerkrankung

Diagnosegruppen der Stichprobe „Schilddrüsenkrank“ der Mütter	Neugeborene gesamt (n=213)	Bestimmung der SD-Parameter (TSH, fT3, fT4, AK) beim Neugeborenen
Morbus Hashimoto	n=37 (17,4 %)	n=6 (16,2 %)
Morbus Basedow	n=7 (3,3 %)	n=1 (14,3 %)
„andere Schilddrüsenerkrankungen“	n=169 (79,3 %)	n=12 (7,1 %)

3.3 Entwicklung der Kinder „schilddrüsenkranker“ Mütter

3.3.1 Vergleich der Geburtsparameter

Um den Einfluss der mütterlichen Schilddrüsenerkrankung auf die Geburtsparameter des Kindes untersuchen zu können, wurden die Werte verschiedener Stichproben miteinander verglichen.

3.3.1.1 Unterschiede zwischen den Stichproben „Schilddrüsenkrank“ und „Gesund“

Die deskriptive statistische Auswertung hat ergeben, dass 83,2 % der Kinder beider Stichproben termingerecht zwischen der 37. und 41. Schwangerschaftswoche zur Welt kamen. Das mittlere Gestationsalter lag bei 38+3 SSW. 72 % der Kinder kamen spontan zur Welt, 28 % per Sectio Caesarea. Neugeborene von Müttern mit Schilddrüsen-

erkrankung wogen durchschnittlich 3246 Gramm, während die Kinder gesunder Mütter im Durchschnitt 3247 Gramm wogen. Die Körperlänge der Stichprobe „schilddrüsenkrank“ betrug im Mittel 51 cm mit einem Kopfumfang von 35 cm. Die Kinder gesunder Mütter waren im Schnitt ebenfalls 51 cm lang und hatten einen Kopfumfang von 34 cm. In Abbildung 15 sind die SDS-Werte der Geburtsparameter der Kinder der beiden Stichproben „Schilddrüsenkrank“ und „Gesund“ vergleichend dargestellt. Hinsichtlich des APGAR-Scores unterschieden sich die Kinder der beiden Stichproben nicht voneinander. Im Durchschnitt lag dieser nach 5, wie auch nach 10 Minuten bei 10 Punkten. Der mittlere gemessene pH-Wert beider Kohorten war ebenfalls annähernd gleich („Schilddrüsenkrank“: 7,26; „Gesund“: 7,25). Das Neugeborenencreening ergab bei allen Kindern dieser Studie unauffällige Werte. Im statistischen Vergleich der beiden unabhängigen Stichproben „Schilddrüsenkrank“ und „Gesund“ konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Merkmale Körpergewicht, Körperlänge, Kopfumfang, APGAR-Score sowie dem pH-Wert der Nabelarterie auf einem Signifikanzniveau von 5 % ermittelt werden (Tabelle 4).

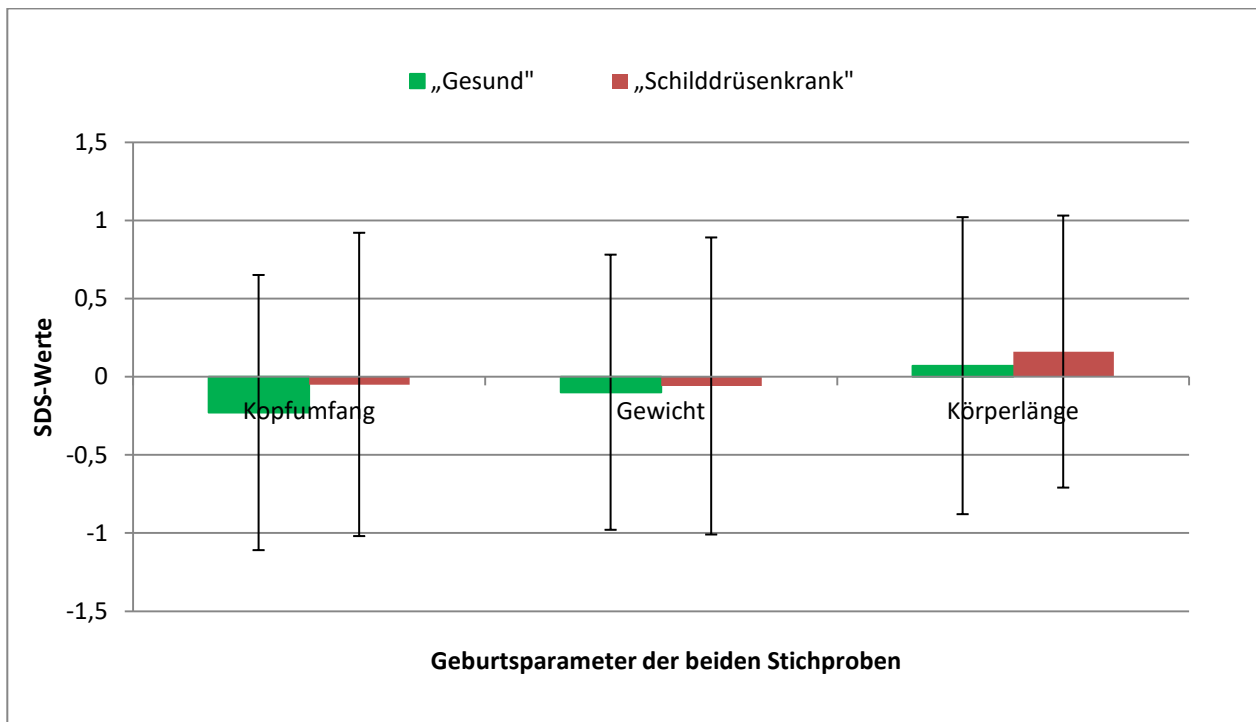


Abb. 15: SDS-Geburtsparameter im Vergleich. Graphische Darstellung des *Standard deviation score* (SDS) der Geburtsparameter Kopfumfang, Gewicht und Körperlänge der Neugeborenen beider Stichproben „Schilddrüsenkrank“ und „Gesund“ der vorliegenden Studie

Tab. 4: Vergleich der Geburtsparameter: „Schilddrüsenkrank“ vs. „Gesund“. Tabellarische Darstellung der Geburtsparameter sowie der SDS-Werte (*Standard deviation score*) der Kinder der beiden Stichproben „Schilddrüsenkrank“ und „Gesund“ der vorliegenden Studie im Vergleich mit Standardabweichungen (Stabw) und p-Wert

Merkmale	„Schilddrüsenkrank“ Mittelwert (Stabw)	„Gesund“ Mittelwert (Stabw)	p-Wert
Körpergewicht (Gramm)	3246 (629)	3247 (600)	0,77
SDS-Körpergewicht	-0,06 (0,95)	-0,1 (0,88)	0,67
Körperlänge (cm)	51 (3)	51 (3)	0,47
SDS-Körperlänge	0,16 (0,87)	0,07 (0,95)	0,34
Kopfumfang (cm)	35 (1,6)	34 (1,6)	0,12
SDS-Kopfumfang	-0,05 (0,97)	-0,23 (0,88)	0,055
APGAR 5 min	9,67 (1,03)	9,64 (0,73)	0,75
APGAR 10 min	9,84 (0,64)	9,88 (0,37)	0,46
pH-Wert Nabelarterie	7,26 (0,08)	7,25 (0,08)	0,2

Lediglich das Entbindungsrisiko unterscheidet sich mit einem p-Wert<0,01 signifikant zwischen den beiden Stichproben. Es liegt bei Müttern mit „Schilddrüsenerkrankungen“ ein signifikant höheres Entbindungsrisiko vor als bei gesunden Müttern. In Abbildung 16 werden die einzelnen Entbindungsrisiken der beiden Stichproben vergleichend dargestellt.

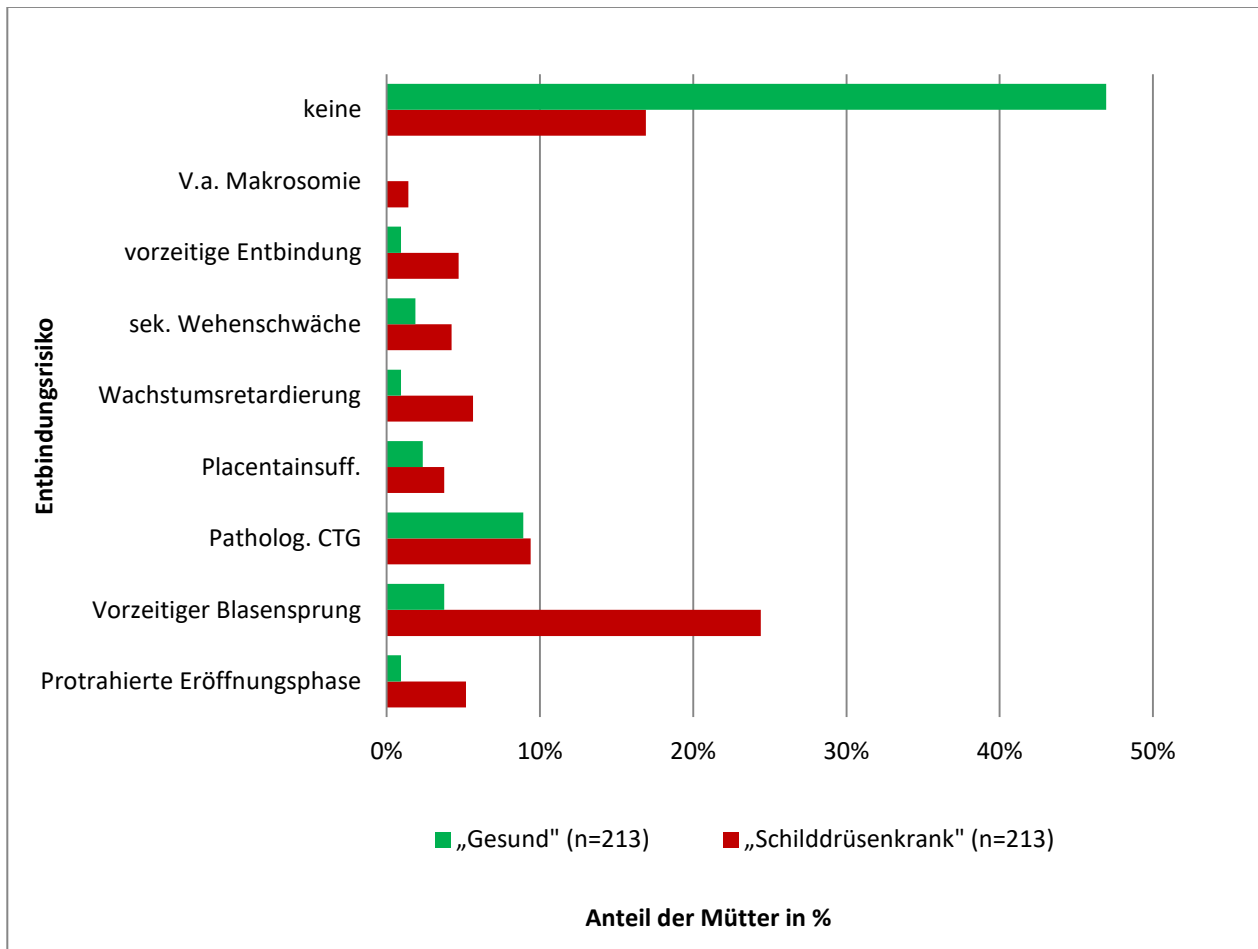


Abb. 16: Entbindungsrisiken: „Schilddrüsenkrank“ vs. „Gesund“. Vergleich einzelner Entbindungsrisiken von Müttern der beiden Stichproben „Schilddrüsenkrank“ und „Gesund“ der vorliegenden Studie

Bei 17 % (n=36) der „schilddrüsenkranken“ Mütter lag kein Entbindungsrisiko vor, bei der Vergleichskohorte waren es 47 % (n=100). Eine Wachstumsretardierung wurde bei 6 % (n=12) der Kinder der Stichprobe „Schilddrüsenkrank“ diagnostiziert, wohingegen nur 1 % (n=2) der Kinder von „gesunden“ Müttern ein verzögertes Wachstum aufwiesen. Ein vorzeitiger Blasensprung lag bei 24 % (n=52) der „kranken“ Mütter vor, in der Vergleichskohorte waren es 4 % (n=8). Bei 5 % (n=10) der Mütter mit „Schilddrüsen-erkrankung“ kam es zu einer vorzeitigen Entbindung mit vorzeitigen Wehen, im Vergleich zu 1 % (n=2) in der Stichprobe der „gesunden“ Mütter. Bei Betrachtung des gesamten „Entbindungsrisikos“ liegt zwar ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen „Schilddrüsenkrank“ und „Gesund“ vor, die genannten Einzelmerkmale unterscheiden sich jedoch nicht signifikant.

3.3.1.2 Unterschiede zwischen den einzelnen Schilddrüsenerkrankungen

Darüber hinaus wurden die Geburtsparameter der Neugeborenen hinsichtlich der Schilddrüsenerkrankung der Mutter verglichen. Es handelt sich dabei um die Differenzierung zwischen den beiden Diagnosegruppen Morbus Basedow und Morbus Hashimoto (Tabelle 5).

Tab. 5: Vergleich der Geburtsparameter: M. Hashimoto vs. M. Basedow. Tabellarische Darstellung der Geburtsparameter sowie der SDS-Werte (*Standard deviation score*) der Kinder von Müttern mit M. Hashimoto und M. Basedow der vorliegenden Studie im Vergleich mit Standardabweichung (Stabw) und p-Wert

Merkmale	M. Hashimoto Mittelwert (Stabw)	M. Basedow Mittelwert (Stabw)	p-Wert
Körpergewicht (Gramm)	3439 (686)	3026 (1195)	0,21
SDS-Körpergewicht	0,17 (1,1)	0,39 (1,47)	0,64
Körperlänge (cm)	52 (3,3)	48 (6,4)	0,02
SDS-Körperlänge	0,37 (0,97)	-0,235 (0,79)	0,16
Kopfumfang (cm)	35 (2,1)	35 (2)	0,89
SDS-Kopfumfang	1,22 (1,1)	1,6 (0,87)	0,94
APGAR 5 min	9,81 (0,85)	8,14 (3,67)	0,28
APGAR 10 min	9,95 (0,33)	9 (1,83)	0,22
pH-Wert Nabelarterie	7,28 (0,07)	7,25 (0,16)	0,57

Bei dem Vergleich der Geburtsparameter der Kinder von Müttern mit Morbus Basedow mit denen von an Morbus Hashimoto erkrankten Müttern lassen sich keine signifikanten Unterschiede ermitteln. Der Unterschied für die Körperlänge ist ausgedrückt in „cm“ zwar mit einem p-Wert von 0,02 signifikant, lässt sich in der in Bezug auf das Gestationsalter notwendigen SDS-Berechnung jedoch nicht mehr feststellen. Das Vorliegen eines Entbindungsrisikos unterscheidet sich bei den beiden Gruppen signifikant mit einem p-Wert von 0,003 und ist bei Müttern mit Morbus Basedow höher. Die einzelnen Merkmale des Entbindungsrisikos werden in Abbildung 17 vergleichend dargestellt.

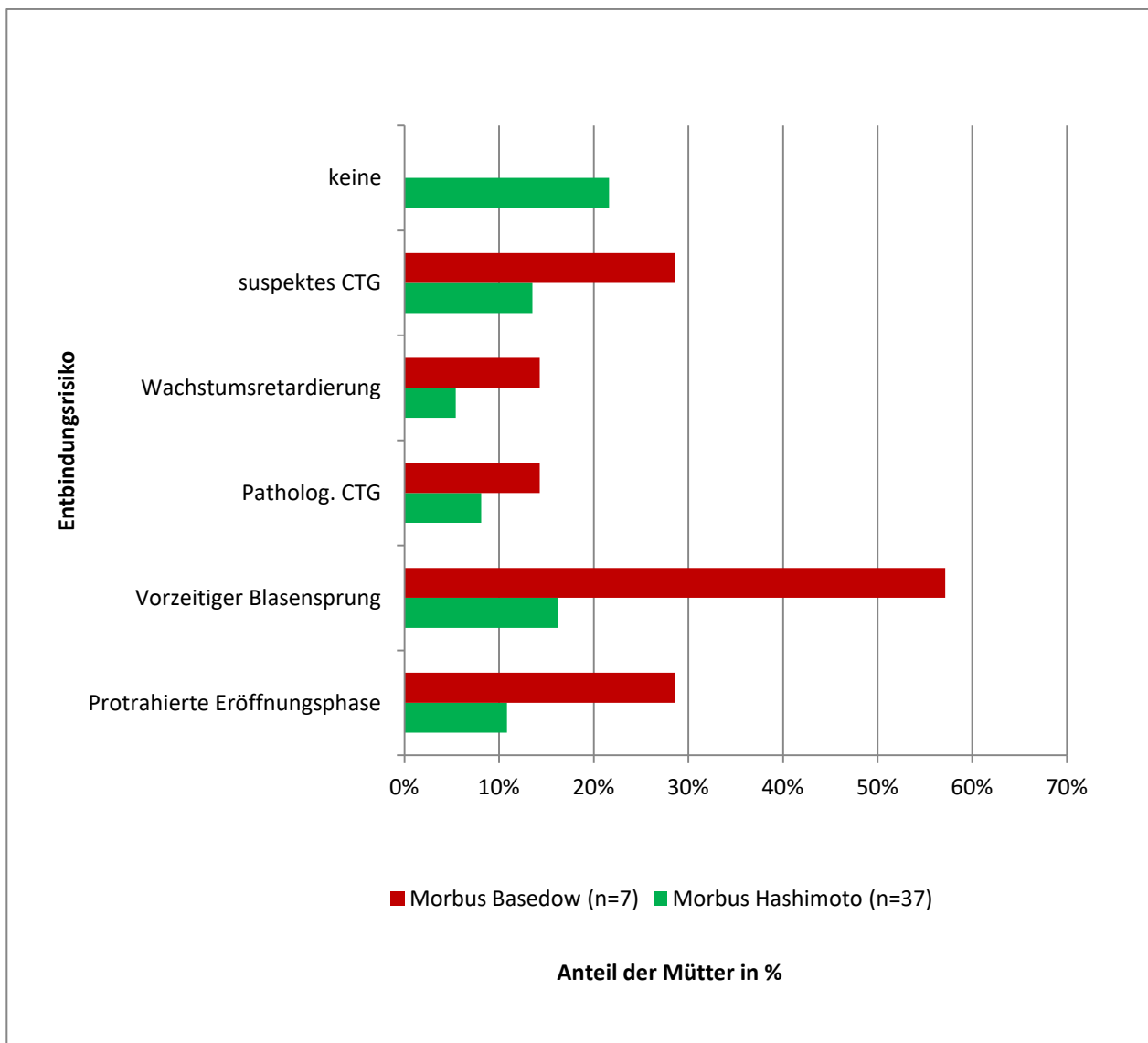


Abb. 17: Entbindungsrisiken: M. Hashimoto vs. M. Basedow. Vergleich einzelner Entbindungsrisiken von Müttern der beiden Stichproben Morbus Hashimoto und Morbus Basedow der vorliegenden Studie

Alle Mütter mit Morbus Basedow wiesen ein Entbindungsrisiko auf. Der größte Unterschied zwischen den beiden Erkrankungen ließ sich bei Vorliegen eines vorzeitigen Blasensprungs ermitteln. Die relative Häufigkeit hierfür lag bei Morbus Basedow bei 57 % (4/7), bei Frauen mit Morbus Hashimoto waren es lediglich 16 % (6/37). Auch das Risiko einer protrahierten Eröffnungsphase ist bei Morbus Basedow höher (11 %; 4/37 bei Morbus Hashimoto vs. 29 %; 2/7 bei Morbus Basedow) sowie die relative Häufigkeit für eine Wachstumsretardierung des Kindes (5 %; 2/37 bei Morbus Hashimoto vs. 14 % mit 1/7 bei Morbus Basedow). Signifikant sind die einzelnen beschriebenen Unterschiede zwischen den beiden Stichproben jedoch nicht.

3.3.2 Vergleich der auxiologischen Parameter bis zum zweiten Lebensjahr

Es wurden die Mittelwerte des *Standard deviation score* der Merkmale Körperlänge, Körpergewicht und Kopfumfang zu den Zeitpunkten der Vorsorgeuntersuchungen U1 bis U7 der Kinder der Stichprobe „Schilddrüsenkrank“ berechnet und graphisch dargestellt (Abbildung 18). Eine Zuordnung der Vorsorgeuntersuchungen zu dem jeweiligen Alter der Kinder ist im Anhang zu finden (Tabelle 6, Seite 79). Insgesamt liegen die Messwerte aller drei Parameter während des gesamten Erhebungszeitraums in einem SDS-Bereich zwischen -0,5 und 0,4. Sie befinden sich damit deutlich innerhalb der 1-Sigma-Grenze, was der 25. und 75. Perzentile der Wachstumskurve entspricht. Die geschlechtsspezifischen Perzentilenkurven mit den jeweiligen Parametern sind im Anhang in den Abbildungen 20 bis 25 (Seite 80 bis 85) zu finden.

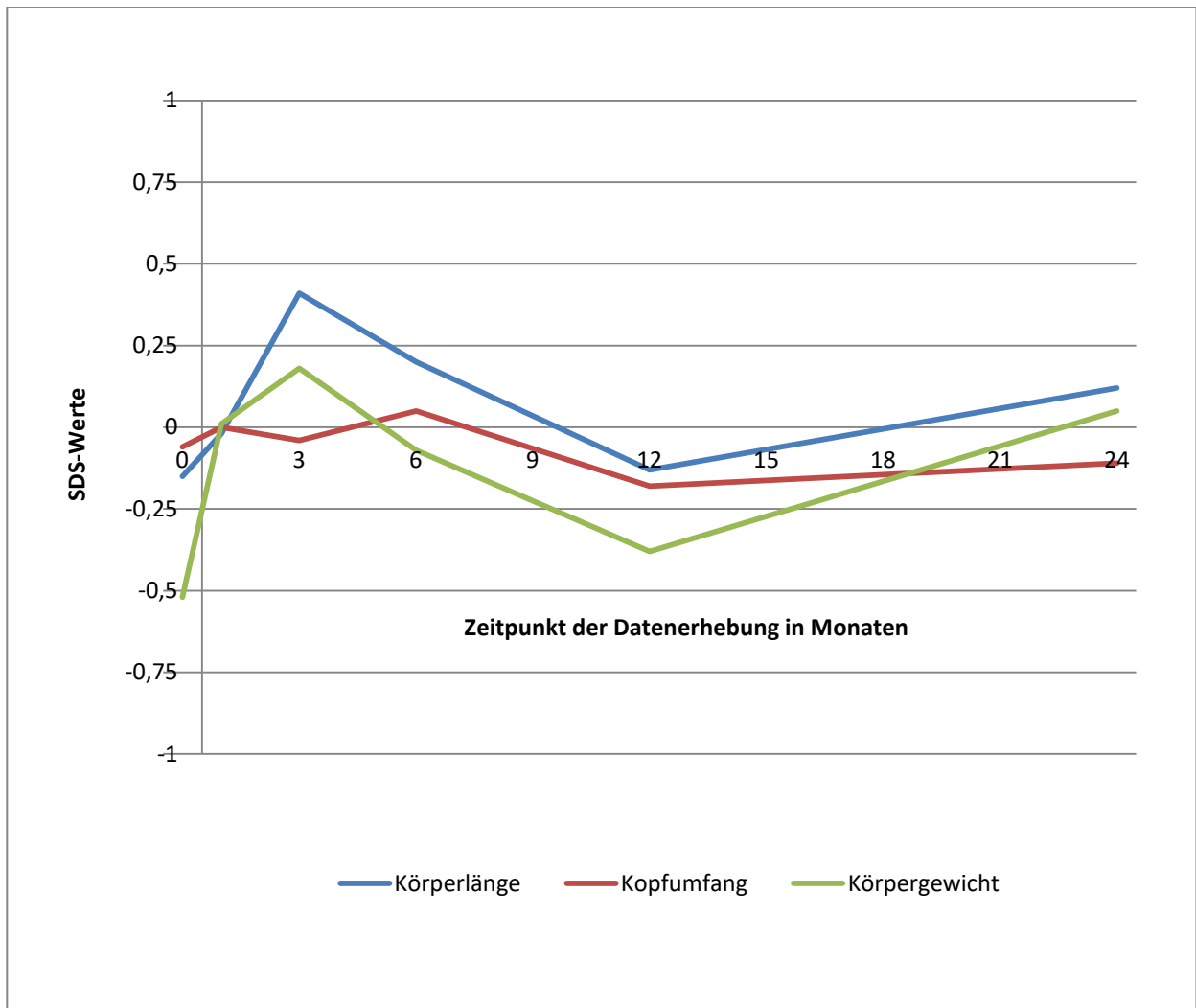


Abb. 18: Auxiologische Parameter bis zum zweiten Lebensjahr. Graphische Darstellung der auxiologischen Parameter Körperlänge, Kopfumfang und Körpergewicht der Kinder der Stichprobe „Schilddrüsenkrank“ der vorliegenden Studie

4. Diskussion

„Schilddrüsenerkrankungen in der Schwangerschaft“ sind Thema zahlreicher Publikationen der vergangenen Jahre. Im Vordergrund steht das diagnostische Vorgehen sowie die therapeutische Betreuung der Schwangeren, um mögliche Schilddrüsenalterationen des Neugeborenen zu verhindern. Die kontroverse und seit langem andauernde Diskussion über die Frage nach der Notwendigkeit eines universellen Schilddrüsen Screenings aller Schwangeren spiegelt die Komplexität der Thematik wider. Zwar würde die hohe Prävalenz der Schilddrüsenerkrankungen in der Schwangerschaft ein Screening rechtfertigen, ein signifikanter Nutzen für Mutter und Kind konnte jedoch bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht belegt werden (Vila et al., 2014). Die widersprüchliche Datenlage hat Auswirkungen auf das ärztliche Handeln. Es existieren mehrere Studien, welche ein uneinheitliches Vorgehen von Endokrinologen in der Betreuung schwangerer Schilddrüsenpatientinnen nachweisen konnten (Medeiros et al., 2014; Vaidya et al., 2012; Burch et al., 2014). „Schilddrüsenerkrankungen“ der Mutter während der Schwangerschaft stellen den erstbehandelnden Arzt des Neugeborenen vor die Frage, welches das bestmögliche Vorgehen bei dem Kind ist. Defizite in der Diagnostik der schilddrüsenkranken Mutter können erhebliche Auswirkungen auf die Diagnostik und Therapie ihres Kindes haben.

Die vorliegende Arbeit soll ein Beitrag dazu leisten, die Zusammenarbeit zwischen behandelnden Gynäkologen „schilddrüsenkranker“ Mütter, sowie den erstbehandelnden Kinderärzten der jeweiligen Neugeborenen zu verbessern. Dies stellt die Grundlage einer optimalen und effektiven Therapie der Kinder dar, in der notwendige diagnostische Maßnahmen getroffen und eine kostenintensive Überdiagnostik vermieden wird.

Um dieses Ziel verfolgen zu können, wurden aus einem Gesamtkollektiv von 1819 Müttern einer Bonner Geburtsklinik retrospektiv Patientinnen ausgewählt, bei denen aufgrund der anamnestischen Angaben der Verdacht auf das Vorliegen einer Schilddrüsenerkrankung bestand. Auf diese Weise konnte die Stichprobe „Schilddrüsenkrank“ mit einem Umfang von 213 Müttern, sowie die Kontrollgruppe „Gesund“ gleicher Größe desselben Gesamtkollektivs akquiriert werden. Um die pränatal durchgeführte Dia-

agnostik beurteilen zu können, wurden die in der Geburtsklinik dokumentierten Parameter der Mutter analysiert, sowie die Angaben von 56 niedergelassenen Bonner Gynäkologen zu ihrem diagnostischen Vorgehen bei Patientinnen mit Schilddrüsenerkrankungen ausgewertet. Der Beurteilung der postpartal durchgeführten Diagnostik dient die Analyse der in der Geburtsklinik durchgeführten Untersuchungen der Neugeborenen. In einem letzten Schritt konnten insgesamt 53 Mütter der Stichprobe „Schilddrüsenerkrankung“ telefonisch zur auxiologischen Entwicklung ihrer Kinder bis zum zweiten Lebensjahr befragt werden. Dies dient der Klärung der Frage, ob mögliche Abweichungen der körperlichen Entwicklung innerhalb der ersten zwei Lebensjahre mit Auffälligkeiten verbunden sind, die den behandelnden Kinderarzt zum Ausschluss einer Schilddrüsenerkrankung bewegen könnten. Mit Hilfe der in dieser Arbeit gewonnenen Daten ist es möglich, mehrere Ebenen der Diagnostik von Schwangeren mit „Schilddrüsenerkrankungen“ sowie deren Neugeborenen abzubilden. Diese sollen mit bestehenden Leitlinien und den Ergebnissen anderer Studien verglichen werden, um daraus mögliche Vorschläge für eine effektive Zusammenarbeit zwischen Gynäkologen und Kinderärzten zu entwickeln.

4.1 Diskussion der Pränataldiagnostik

4.1.1 Diagnostik der Gynäkologen

Die Antworten der Gynäkologen zum diagnostischen Vorgehen bei schwangeren Schilddrüsenerkrankten werden mit den Ergebnissen von vier aktuellen Studien verglichen. Dabei handelt es sich um Publikationen der Jahre 2012 und 2014, welche das therapeutische Handeln von Ärzten in Lateinamerika (Medeiros et al., 2014), Asien (Azizi et al., 2014), Europa (Vaidya et al., 2012), sowie von Mitgliedern der *Endocrine Society* (TES), der *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) und der *American Thyroid Association* (ATA) (Burch et al., 2014) analysiert haben. Insgesamt umfassen die Studien eine Gesamtzahl von mehr als 1.700 befragten Ärzten, wobei der Anteil der Endokrinologen durchschnittlich bei 90 % liegt. Dieser Aspekt ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen, da davon auszugehen ist, dass Endokrinologen aufgrund ihrer fachlichen Spezialisierung besser mit aktuellen Leitlinien zur Therapie von Schilddrüsenerkrankungen vertraut sind als Gynäkologen.

Insgesamt spiegelt die Auswertung der Fragebögen der vorliegenden Untersuchung ein uneinheitliches und teilweise nicht leitlinienkonformes therapeutischen Vorgehen der Gynäkologen wider, was nun im Einzelnen erläutert wird. In der ersten Frage geht es um die Jodprophylaxe bei Schwangeren. Zwar empfehlen nahezu alle Gynäkologen (96 %) ihrer schwangeren Patientin eine Jodprophylaxe, die jeweilige Dosis wird jedoch unterschiedlich gewählt. 44 % der Ärzte gaben an, eine Dosierung von 150 µg zu verordnen, was den Empfehlungen der *American Thyroid Association* entspricht (Becker et al., 2006). 50 % wählen jedoch höhere Dosierungen (175 bis 250 µg). Möglicherweise haben einige Ärzte in der Beantwortung der Frage unter dem Begriff der „Jodprophylaxe“ den täglichen Bedarf einer Schwangeren verstanden. Dieser liegt nach Empfehlungen der DGE bei 230 µg (DGE et al., 2015) und stellt eine mögliche Erklärung für 30 % der Gynäkologen dar, welche 200 bis 250 µg verordnen. Die übrigen 20 % der Ärzte, welche eine Jodprophylaxe in Höhe von 175 µg verschreiben, lassen sich nicht erklären. 39 % der befragten Gynäkologen führen eine routinemäßige TSH-Bestimmung bei allen Schwangeren durch. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Angaben der Endokrinologen in Lateinamerika und Europa, von denen ebenfalls etwa 40 % ein universelles TSH-Screening durchführen (Medeiros et al., 2014; Vaidya et al., 2012). Diese Zahlen lassen zunächst vermuten, dass diesbezüglich keine Unterschiede zwischen dem diagnostischen Vorgehen der Gynäkologen und Endokrinologen bestehen. Bei genauerer Analyse des Zeitpunktes der TSH-Bestimmung stellt man jedoch fest, dass lediglich 9 % der Gynäkologen bei Vorliegen eines Risikofaktors, in diesem Fall einer positiven Anamnese für Schilddrüsenerkrankungen, ein Screening durchführen, was den Leitlinien entspräche (Lazarus et al., 2014; Stagnaro-Green et al., 2011; Abalovich et al., 2007). 53 % machen keine Angaben über den Zeitpunkt der TSH-Bestimmung. Im Vergleich dazu lag der Anteil der Endokrinologen der Vergleichsstudien, welche ein auf Risikopatientinnen beschränktes TSH-Screening durchführen, bei jeweils 43 % (Medeiros et al., 2014; Vaidya et al., 2012). Die Tatsache, dass sich weniger als die Hälfte der Endokrinologen an aktuelle Leitlinien zum Schilddrüsen-screening von Schwangeren halten, kann unter anderem mit der bereits erwähnten kontroversen Diskussion über dieses Thema und den damit einhergehenden uneinheitlichen Leitlinien erklärt werden. Die Analyse der TSH-Grenzwerte, welche zum Anlass weiterer Diagnostik angesehen werden, ergibt in der vorliegenden Studie einen

minimal akzeptierten Grenzwert von 0,1 mU/l in 54 % der Fälle sowie einen maximal akzeptierten TSH-Wert von 2,5 mU/l in 71 %. Diese Angaben entsprechen den in den Leitlinien festgehaltenen TSH-Grenzwerten des ersten Trimesters (Stagnaro-Green et al., 2011). Die übrigen Antworten der Gynäkologen (minimale Grenzwerte von 0,1 bzw. 0,2 mU/l sowie maximaler Grenzwert von 3 mU/l) beziehen sich möglicherweise auf die Referenzwerte der folgenden Trimester. Dies lässt sich anhand des verwendeten Fragebogens jedoch nicht herleiten, da die betreffende Frage nur in Multiple-Choice-Form zu beantworten war und keine Zeitangaben gemacht werden konnten. Im Folgenden wird die weitere Diagnostik bei abweichendem TSH-Wert eruiert. Der am häufigsten bestimmte Laborparameter ist das freie T3 (64 %), gefolgt von fT4 (59 %). Die beiden Parameter T3 und T4 werden jeweils von 16 % der Gynäkologen bestimmt. Vergleicht man diese Angaben mit den Antworten der Endokrinologen der Vergleichsstudien, so fordern diese in den meisten Fällen die Kombination der Werte TSH und fT4, gegebenenfalls zusammen mit TPO-Antikörpern (Vaidya et al., 2012; Azizi et al., 2014). Dies entspricht den Leitlinien der *Endocrine Society*, welche folgendes Vorgehen empfehlen: Bei Abweichen der TSH-Werte von den trimesterspezifischen Grenzwerten soll eine Bestimmung von fT4 erfolgen, um eine Differenzierung zwischen einer subklinischen oder manifesten Hypothyreose vornehmen zu können. Dabei sollten die Grenzwerte für fT4 ebenfalls an das jeweilige Trimester angepasst werden, da sie in der Schwangerschaft gewissen Veränderungen unterliegen (Abalovich et al., 2007). Die Tatsache, dass fT3 der von Gynäkologen am häufigsten bestimmte Laborparameter zur weiteren Differenzierung der Schilddrüsenalteration ist, wirft die Frage nach der Ursache dieses nicht leitlinienkonformen Handelns auf. Möglicherweise liegt die Begründung auch hier in einer Verunsicherung der Gynäkologen bezüglich des diagnostischen Vorgehens, welche in der Vielzahl unterschiedlicher Leitlinien zu diesem Thema begründet ist. Auch die Betrachtung der Angaben zu der Bestimmung von Schilddrüsenantikörpern führt zu Unstimmigkeiten. Nur etwa ein Drittel der Gynäkologen führt diese zusätzliche Untersuchung durch (TPO-AK 40 %, TAK 29 %, TRAK 32 %). Da aber insbesondere Autoimmunthyreoiditiden in der Schwangerschaft zu Komplikationen führen können, wäre an dieser Stelle eine differenziertere Diagnostik wünschenswert. Eine Verunsicherung der Gynäkologen in der Thematik „Schilddrüsenerkrankungen in der Schwangerschaft“ würde auch erklären, dass der Großteil der Ärzte angibt, selbst keine weitere

Schilddrüsendiagnostik bei ihren Patientinnen durchzuführen. 38 % der Gynäkologen überweisen an einen Nuklearmediziner, 36 % an einen Internisten, in 12 % der Fälle wird die Patientin seitens eines Endokrinologen therapiert. Nur 13 % gaben an, die weitere Betreuung einer schilddrüsenkranken Patientin eigenverantwortlich zu übernehmen. Es ist also ein breites Spektrum an Ärzten verschiedener Fachrichtung in die Betreuung einer Schilddrüsenpatientin in der Schwangerschaft involviert. Die ursprünglich in dieser Studie formulierte Zielsetzung, die Zusammenarbeit zwischen Gynäkologen und Kinderärzten verbessern zu wollen, muss demnach erweitert werden. Nur durch die Einbeziehung aller betreuenden Ärzte kann eine genaue Dokumentation der Schilddrüsenerkrankung der Mutter gewährleistet werden, um somit ein eindeutiges diagnostisches Konzept für das Neugeborene entwickeln zu können.

Im Weiteren sollen die Angaben der Gynäkologen zu ihrem Vorgehen bei Schwangeren mit bereits bekannter Hypothyreose analysiert werden. 59 % der Ärzte gaben an, eigenverantwortlich die L-Thyroxin-Dosis der Patientin in der Schwangerschaft zu verändern. Dies entspricht auch den Leitlinien der *American Thyroid Association*, welche eine sofortige Dosissteigerung um 30 bis 50 % nach Feststellung der Schwangerschaft empfehlen (Stagnaro-Green et al., 2011). Der angestrebte Ziel-TSH-Wert entspricht jedoch oftmals nicht den Leitlinien. 30 % der Gynäkologen akzeptieren maximale TSH-Werte von 2,5 bzw. 3 mU/l, was ohne Berücksichtigung der Trimesterspezifität leitlinienkonform wäre. Der Großteil der befragten Ärzte (70 %) strebt hingegen TSH-Werte unter 2 mU/l an. Um einen solch niedrigen Wert erzielen zu können, müssen sehr viel höhere Dosen an Levothyroxin verabreicht werden, als es nach aktuellen Richtlinien notwendig wäre und auch Frauen, welche keiner Therapie bedürften, nahmen in der Schwangerschaft Schilddrüsenmedikamente ein. Möglicherweise liegt die Begründung dieses verschärften Therapiekonzeptes in dem Wissen um die negativen Auswirkungen einer maternalen Hypothyreose in der Schwangerschaft (Allan et al., 2000). Korevaar et al. konnten in ihrer aktuellen Studie jedoch nachweisen, dass sich auch zu hohe fT4-Werte in der Schwangerschaft nachteilig auf die neurologische Entwicklung der Kinder auswirken (Korevaar et al., 2016). Demnach könnte der protektive Therapieansatz der befragten Gynäkologen sogar negative Auswirkungen haben. Es soll außerdem erneut darauf hingewiesen werden, dass es einer Anpassung der TSH-Normwerte an das

jeweilige Trimester bedarf, um mögliche Fehldiagnosen zu vermeiden. Die in dem Fragebogen an dieser Stelle offen formulierte Frage hätte Raum für einen Hinweis gegeben, dass trimesterspezifische Grenzwerte herangezogen werden. Diese Angaben wurden jedoch von keinem der befragten Gynäkologen gemacht. Anders fielen die Antworten der Endokrinologen in den Vergleichsstudien aus. Zwar gab auch hier Mehrheit an, einen maximalen TSH-Wert von 2,5 mU/l anzustreben, etwa 20 % wiesen jedoch auf die Anpassung an den Schwangerschaftsverlauf hin (Medeiros et al., 2014; Vaidya et al., 2012). Wie aufgrund ihrer Spezialisierung anzunehmen ist, lassen die Antworten der Endokrinologen auf eine genauere Auseinandersetzung mit dem aktuellen Forschungsstand auf diesem Gebiet schließen, wenngleich auch hier nur wenige leitlinienkonform agieren.

Des Weiteren wurde die über die TSH-Bestimmung hinaus durchgeführte Diagnostik bei hypothyreoten Schwangeren abgefragt. Auch hier bestimmten Gynäkologen in erster Linie fT3 und fT4, das Vorliegen von Schilddrüsenantikörpern wird nur in 40 % der Fälle untersucht. Da eine Hypothyreose bei ausreichender Jodversorgung in den meisten Fällen durch eine Autoimmunthyreoiditis verursacht wird, sehen die Leitlinien der *European Thyroid Association* bei erhöhten TSH-Werten die Bestimmung von fT4 sowie TPO-Antikörpern vor (Hehrmann und Pioner, 2006; Lazarus et al., 2014). Sind diese negativ, so soll auf das Vorliegen von Tg-Antikörper getestet werden (ebd.). Das Vorgehen der Gynäkologen könnte dazu führen, dass Autoimmunthyreoiditiden nicht erkannt werden, mit der Folge von Schwangerschaftskomplikationen. Auch die Häufigkeit, mit der die Gynäkologen Laborparameter bestimmen, stimmt größtenteils nicht mit der zur Beurteilung herangezogenen Leitlinien überein. Laborkontrollen im Abstand von vier Wochen, wie es die *European Thyroid Association* empfiehlt, führen lediglich 13 % der Ärzte durch (ebd.). Die meisten Gynäkologen geben an, gar keine Laborparameter bestimmen zu lassen. Im Gegensatz dazu antworten 68 % der Endokrinologen, den vorgeschriebenen vierwöchigen Untersuchungsabstand einzuhalten (Burch et al., 2014). In der letzten Frage bezüglich der Diagnostik bei Schwangeren mit Hypothyreose sollten Angaben zu der Häufigkeit sonographischer Kontrollen des Fetus gemacht werden. Diese beantworteten 78 % der Ärzte mit einem identischen Vorgehen wie bei schilddrüsengesunden Frauen. Dies entspricht den Leitlinien der ATA (Stagnaro-

Green et al., 2011). Des Weiteren wurde das diagnostische Vorgehen bei Frauen mit bekannter Hyperthyreose eruiert. 81 % der Gynäkologen antworteten, bei Patientinnen mit Morbus Basedow keine Bestimmung der TRAK vorzunehmen. Bedenkt man die Folgen, welche durch die Übertragung dieser Antikörper auf das Neugeborene entstehen können, so wäre eine Bestimmung jedoch absolut notwendig. Die Tatsache, dass 43 % der Endokrinologen der Vergleichsstudien ebenfalls keine TRAK-Bestimmung durchführen, ist Ausdruck bestehender diagnostischer Defizite beider Fachrichtungen. Es ist anzunehmen, dass auch dies eine Folge der Vielzahl unterschiedlicher Leitlinien und der daraus resultierenden Verunsicherung ist (Azizi et al., 2014). In einem letzten Abschnitt des Fragebogens wurde die durchgeführte Diagnostik bei Müttern der Stichprobe „Schilddrüsenkrank“ der vorliegenden Studie abgefragt. Mehr als die Hälfte der Gynäkologen gab an, dass schilddrüsenspezifische Laborparameter von Kollegen anderer Fachrichtungen bestimmt werden. An dieser Stelle soll auf die Notwendigkeit weiterer Studien hingewiesen werden, in welchen das diagnostische Vorgehen von Internisten, Nuklearmedizinern, Hausärzten und anderen behandelnden Ärzten abgefragt wird. Nur so lässt sich die tatsächlich durchgeführte Pränataldiagnostik bei Frauen mit Schilddrüsenerkrankungen in vollem Umfang abbilden. Eine Überdiagnostik hat bezüglich der fetalen Ultraschalluntersuchungen stattgefunden. 44 % der Gynäkologen führten bei Müttern der Stichprobe „Schilddrüsenkrank“ alle vier Wochen eine sonographische Kontrolle durch. Dieses Vorgehen entspricht nicht den Leitlinien der ATA, laut derer keine zusätzlichen Ultraschallkontrollen notwendig sind (Stagnaro-Green et al., 2011).

Insgesamt kann das diagnostische Vorgehen der Gynäkologen dieser Studie als uneinheitlich beschrieben werden und entspricht in Teilen nicht den zitierten Leitlinien. An einigen Stellen erfolgt eine Überdiagnostik, welche mit einem erhöhten Arbeitsaufwand und Kosten verbunden ist. An anderer Stelle wäre eine differenziertere Diagnostik wünschenswert, um die genaue Klassifizierung und Dokumentation der Schilddrüsenerkrankung der schwangeren Patientin zu ermöglichen.

4.1.2 Diagnostik in der Geburtsklinik

Die bei Analyse der Stichprobe „Schilddrüsenkrank“ erhobenen relativen Häufigkeiten der beiden Erkrankungen Morbus Hashimoto und Morbus Basedow decken sich annähernd mit den in der Literatur angegebenen Prävalenzen bei Schwangeren. Die relative Häufigkeit der subklinischen Hypothyreose wird in der Literatur mit 2,5 % bei Schwangeren angegeben (Casey et al., 2005), eine manifeste Hypothyreose liegt in 0,3 bis 0,5 % der Fälle vor (Hallengren et al., 2009; Goldsmith et al., 1952). In der vorliegenden Studie liegt die Prävalenz von Morbus Hashimoto bei 2,03 %, was etwa der in der Literatur veröffentlichten relativen Häufigkeit der subklinischen Hypothyreose entspricht. Zu berücksichtigen ist hier zum Einen die geringe Fallzahl von 37 Patientinnen trotz einer relativ großen Ausgangsstichprobe von 1819 Müttern aufgrund der geringen Prävalenz dieser Erkrankung. Zum Anderen wurden die Diagnosen der Krankenhausakte entnommen, sodass retrospektiv nicht geklärt werden kann, wer diese Diagnose initial gestellt hat und welche Diagnostik dem zugrunde lag. Es kann also nicht ausgeschlossen werden, dass gegebenenfalls auch Fehldiagnosen miterfasst wurden. Die durch Analyse der Stichprobe berechnete relative Häufigkeit eines Morbus Basedow liegt mit 0,38 % ebenfalls im Rahmen der in der Literatur angegebenen Prävalenz von 0,1 bis 0,5 % (Besancon et al., 2014; Grünwald und Derwahl, 2014; Vila et al., 2014).

Nachdem auf die prozentuale Verteilung der beiden für diese Studie relevanten Schilddrüsenerkrankungen eingegangen wurde, soll nun die in der Geburtsklinik durchgeführte Diagnostik näher beleuchtet werden. 88 % der „schilddrüsenkranken“ Mütter nahmen während ihres stationären Aufenthaltes „Schilddrüsenmedikamente“ ein. Die in dieser Studie gewählte übergreifende Bezeichnung der „Schilddrüsenmedikamente“ beinhaltet sowohl L-Thyroxin, welches zur Therapie der Hypothyreose eingesetzt wird, sowie Thyreostatika zur Behandlung der Hyperthyreose. Ebenfalls denkbar ist die Einnahme von L-Thyroxin bei Patientinnen mit Morbus Basedow, welche sich nach einer Radiojodtherapie oder operativen Entfernung der Schilddrüse in einem hypothyreoten Stoffwechsellzustand befinden und daher LT4 substituieren müssen. Diese Konstellation bringt die diagnostische Problematik mit sich, dass sich bei einigen Müttern dennoch TRAK nachweisen lassen können. Eine Identifikation der Mütter mit Morbus Basedow ist also nicht anhand ihrer Medikamenteneinnahme möglich, spiegelt wohl aber die Situ-

ation der behandelnden Gynäkologen und Kinderärzte wider, denen keine genaue Indikation der Medikamenteneinnahme der Mütter vorliegen. Der hohe Anteil der Einnahme von „Schilddrüsenmedikamenten“ deckt sich mit der durch die Auswertung der Fragebögen gewonnen Erkenntnis, dass viele Gynäkologen einen niedrigen TSH-Wert unter 1 mU/l anstreben, um nicht das Risiko einer maternalen Hypothyreose einzugehen. In nur 24 % der Fälle lagen dem Krankenhausarzt schilddrüsen-spezifische Laborparameter der Mutter vor. Nach aktuellen Leitlinien hätten TSH-Werte jedoch bei allen Patientinnen bestimmt werden müssen (Abalovich et al., 2007). Um das diagnostische Vorgehen genauer analysieren zu können, wurden die durchgeführten Laboruntersuchungen hinsichtlich der Schilddrüsenerkrankung der Mutter aufgeschlüsselt. Lag die Diagnose Morbus Basedow vor, so wurden in fünf von sieben Fällen (71 %) Laborparameter bestimmt. Von den Patientinnen mit Morbus Hashimoto wurden lediglich acht von insgesamt 37 (22 %) untersucht. Diese Ergebnisse spiegeln eine erhöhte Aufmerksamkeit der Ärzte bei Vorliegen eines Morbus Basedow wider, was aller Wahrscheinlichkeit nach mit dem Wissen um die negativen Auswirkungen auf das Neugeborene verbunden ist. Nur eine von sieben Patientinnen mit Morbus Basedow wurde auf das Vorliegen von TRAK untersucht (14,3 %). Leitlinien der *European Thyroid Association* empfehlen bei Schwangeren mit Morbus Basedow folgendes Vorgehen (Laurberg et al., 1998): Befindet sich die Patientin ohne die Einnahme von thyreostatischen Medikamenten in einem euthyreoten Zustand, so reicht eine TSH-Bestimmung zur Verifizierung der Erkrankung aus und das Risiko einer neonatalen Hyperthyreose ist zu vernachlässigen. Nimmt die Schwangere hingegen Thyreostatika ein, so muss der Antikörperstatus im letzten Trimester bestimmt werden. Wenn sich TRAK in hohem Maße nachweisen lassen, muss eine neonatale Hyperthyreose durch eine verschärfte postnatale Diagnostik ausgeschlossen werden (ebd.). Fünf von sieben Patientinnen mit Morbus Basedow nahmen während ihres stationären Aufenthaltes thyreostatische Medikamente ein. Laborwerte wurden bei vier Patientinnen bestimmt, eine TRAK-Messung erfolgte nur bei einer Patientin. Dieses Vorgehen deckt sich nicht mit den zitierten Empfehlungen. Ein Morbus Basedow der Mutter wird nicht weiter klassifiziert und somit können die Fälle, in denen eine erweiterte Diagnostik der Neugeborenen notwendig wäre, nicht herausgefiltert werden.

Zusammenfassend kann das im Rahmen dieser Studie untersuchte diagnostische Vorgehen bei Müttern mit Schilddrüsenerkrankungen sowohl von Seiten der behandelnden Gynäkologen, als auch in der Geburtenklinik als teilweise nicht ausreichend beurteilt werden. Dies hat zur Folge, dass die maternale Schilddrüsenalteration nicht hinreichend klassifiziert und dokumentiert wird, um Aussagen über die Notwendigkeit einer erweiterten Diagnostik bei dem Neugeborenen treffen zu können. Diese Aussagen decken sich mit den Ergebnissen anderer Studien, welche das Vorgehen von Endokrinologen untersucht haben unter Berücksichtigung der Tatsache, dass es sich dabei um Spezialisten auf dem Fachgebiet der Schilddrüsenerkrankungen handelt. Im Rahmen dieser Arbeit wurde außerdem deutlich, dass neben Gynäkologen auch weitere Fachärzte wie Internisten, Nuklearmediziner und Hausärzte in die Betreuung einer schwangeren Schilddrüsenpatientin involviert sind. Die Analyse deren Vorgehensweise wäre ein denkbarer Ansatz für weitere Studien mit dem Ziel, die Pränataldiagnostik differenziert beurteilen zu können. Des Weiteren muss angemerkt werden, dass die Aussagekraft der Analysen bezüglich der Patientinnen mit Morbus Basedow aufgrund der geringen Stichprobengröße von nur sieben Frauen gering ist. Aufgrund der niedrigen Prävalenz eines während der Schwangerschaft bestehenden Morbus Basedow von 0,1 bis 0,5 % (Besancon et al., 2014; Grünwald und Derwahl, 2014; Vila et al., 2014) bedarf es einer größeren Ausgangskohorte um signifikante Daten berechnen zu können.

4.2 Diskussion der postpartalen Diagnostik

Bei allen Kindern dieser Studie wurde nach der Geburt das Neugeborenen-Screening durchgeführt. Hierbei werden zum Ausschluss einer neonatalen Hypothyreose lediglich erhöhte TSH-Werte erfasst. Eine zentrale Hypothyreose, welche mit einer Erniedrigung sowohl der TSH-Werte, als auch von fT3 und fT4 einhergeht, wird übersehen. Auch die potentiell lebensbedrohliche neonatale Hyperthyreose wird nicht festgestellt (Nennstiel-Ratzel et al., 2011). Um diese diagnostizieren zu können, müssen gezielte Untersuchungen, welche über das routinemäßige Screening hinaus gehen, durchgeführt werden. Diese umfassen die Bestimmung von TSH, fT3, fT4 und TRAK nach der Geburt sowie nach drei und fünf Tagen (Besancon, 2014). Van Tijn et al. konnten in einer Studie belegen, dass durch die Bestimmung von TSH, T4 und TBG eine zentrale neonatale Hypothyreose mit hoher Wahrscheinlichkeit diagnostiziert werden kann (van

Tijn et al., 2005). Die Analyse der Krankenhausakten der Neugeborenen in der vorliegenden Studie hat ergeben, dass lediglich bei 9 % der Kinder von „schildrüsenkranken“ Müttern eine erweiterte, über das Neugeborenencreening hinausgehende Diagnostik veranlasst wurde. Um eine Aussage darüber treffen zu können, ob dieses Vorgehen den Empfehlungen entspricht, soll das Merkmal „diagnostisches Vorgehen“ auf die für diese Studie relevanten Schilddrüsenerkrankungen der Mutter bezogen werden. Es ergibt sich eine weiterführende Diagnostik bei 16 % der Kinder, deren Mütter an Morbus Hashimoto erkrankt sind. Da das Vorkommen von TRAK bei Morbus Hashimoto mit einer Wahrscheinlichkeit von 10 bis 20 % relativ selten ist und die übrigen Antikörper (Tg-Antikörper und TPO-Antikörper) zu keiner nachgewiesenen Schilddrüsenalteration der Neugeborenen führen, ist dieses Vorgehen als Überdiagnostik zu bewerten (Davies et al., 2016; Abalovich et al., 2007; Rovelli et al., 2010). Sehr viel häufiger ist das Vorkommen von TRAK bei Morbus Basedow (80-95 %) (Davies et al., 2016). Daher empfehlen Besancon et al. basierend auf den Ergebnisse ihrer Studie folgendes Vorgehen bei Schwangeren mit Morbus Basedow (Besancon et al., 2014):

- Alle Schwangeren mit Morbus Basedow sollen im dritten Trimester auf das Vorliegen von TRAK getestet werden
- Bei Neugeborenen von Müttern mit positiven TRAK sollen nach der Geburt, sowie nach drei und fünf Tagen TSH, fT3 und fT4 bestimmt werden (ebd.)

In der vorliegenden Studie wurde eine über das Neugeborenencreening hinausgehende Schilddrüsendiagnostik lediglich bei einem Kind, dessen Mütter an Morbus Basedow erkrankt ist, vorgenommen (14 %). An dieser Stelle muss angemerkt werden, dass ausschließlich die in der Geburtsklinik durchgeführte Untersuchungen seitens der Neonatologen dokumentiert wurden. Welche Untersuchungen nach Entlassung der Kinder stattgefunden haben, kann retrospektiv nicht analysiert werden. Da jedoch auch unmittelbar nach der Geburt der Kinder in den meisten Fällen keine weitere Schilddrüsendiagnostik, wie die Bestimmung von fT3, fT4 oder TRAK veranlasst wurde, kann hier von einem diagnostischen Defizit gesprochen werden. Bei Auftreten einer neonatalen Hyperthyreose ergibt sich also eine möglicherweise lebensgefährliche diagnos-

tische Lücke. Dem gegenüber würde bei Vorhandensein von den extrem seltenen inhibierenden TRAK eine TSH Erhöhung folgen (Brown et al., 1993), die also im Neugeborenen screening auffallen würde und daher kein Problem darstellt.

Fasst man das postpartale diagnostische Vorgehen bei Kindern der Mütter mit „Schilddrüsenerkrankungen“ dieser Studie zusammen, so konnten einige Defizite aufgezeigt werden. Es wird einerseits deutlich, dass die bereits beschriebene unvollständige Diagnostik der Schilddrüsenerkrankung der Mutter zu einer unzureichenden Untersuchung der Neugeborenen führt. Im Falle einer neonatalen Hyperthyreose kann eine lebensgefährliche diagnostische Lücke entstehen, welche durch eine gezielte und strukturierte Untersuchung der Neugeborenen zu vermeiden wäre. Bei den Kindern von Müttern mit Morbus Hashimoto hat andererseits eine Überdiagnostik stattgefunden, welche mit unnötigen Kosten und Aufwand verbunden ist. Im Rahmen dieser Arbeit wurden lediglich die in der Geburtsklinik durchgeführten Untersuchungen analysiert. Die Frage nach dem diagnostischen Vorgehen der behandelnden Kinderärzte ist ebenfalls ein interessanter Ansatz für folgende Studien. Jedoch muss hier angemerkt werden, dass die Neugeborenen üblicherweise erst zur U3 im Alter von vier bis sechs Wochen bei ihrem Kinderarzt vorgestellt werden. Für eine regelrechte Therapie der neonatalen Hyperthyreose wäre dieser Zeitpunkt bereits zu spät.

4.3 Diskussion der Entwicklung bis zum zweiten Lebensjahr

In einem letzten Abschnitt soll nun die Entwicklung der Kinder „schilddrüsenerkrankter“ Mütter bis zum zweiten Lebensjahr analysiert werden. Der Vergleich der Geburtsparameter der Kinder von Müttern mit „Schilddrüsenerkrankungen“ mit denen von „gesunden“ Müttern ergab keine signifikanten Unterschiede. Analysiert wurden im Einzelnen die auxiologischen Parameter, der Geburtsmodus, der APGAR-Score sowie der pH-Wert der Nabelarterie. Lediglich das Entbindungsrisiko ist bei Müttern mit „Schilddrüsenerkrankungen“ signifikant höher. Um dies beurteilen zu können, werden die einzelnen Entbindungsrisiken genauer aufgeschlüsselt: Insbesondere die Risiken eines vorzeitigen Blasensprungs und damit einhergehend einer vorzeitigen Entbindung sind höher bei Vorliegen einer „Schilddrüsenerkrankung“. Dies konnte auch in anderen

Studien sowohl bei Vorliegen von Autoantikörpern als auch hypo- und hyperthyreoten Stoffwechsellagen in der Schwangerschaft beobachtet werden (Thangaratinam et al., 2011; Stagnaro-Green et al., 2005; Luewan et al., 2011).

Im Vergleich der Geburtsparameter der beiden Diagnosegruppen Morbus Hashimoto und Morbus Basedow ließen sich keine signifikanten Unterschiede detektieren. Ausgenommen ist auch hier das Entbindungsrisiko, welches bei Vorliegen eines Morbus Basedow signifikant höher liegt. Ist die Mutter an Morbus Basedow erkrankt, so kommt es deutlich häufiger zu einem vorzeitigen Blasensprung (16 % mit n=6 vs. 57 % mit n=4), und auch das Risiko einer kindlichen Wachstumsretardierung ist höher (5 % mit n=2 vs. 14 % mit n=1). Die Tatsache, dass sich Kinder von Müttern mit Schilddrüsenerkrankungen dieser Studie in keinen anderen Parametern von Kindern „gesunder“ Mütter unterscheiden, hat Auswirkungen auf die Diagnostik seitens der Kinderärzte. Bietet nicht eine ausführlich dokumentierte Schilddrüsenerkrankung der Mutter Anlass für eine weiterführende Diagnostik des Kindes, so liegen dem behandelnden Kinderarzt bei Fehlen klinischer Auffälligkeiten keine Anhaltspunkte vor, um die Funktion der kindlichen Schilddrüse überprüfen zu wollen. Insbesondere bei Kindern von Müttern mit Morbus Basedow kann dies dazu führen, dass eine Schilddrüsenalteration erst nach der bereits erwähnten Latenzphase von acht bis neun Tagen bei Manifestation erster Symptome erkannt wird (Nennstiel-Ratzel et al., 2011; Besancon et al., 2014).

Abschließend soll auf die Entwicklung der Kinder „schilddrüsenkranker“ Mütter bis zum zweiten Lebensjahr eingegangen werden. Um diese abbilden zu können, wurden die auxiologischen Parameter von 53 Kindern der Stichprobe „Schilddrüsenkrank“ bis zur U7 im Alter von zwei Jahren erhoben und ausgewertet. Die Messwerte aller Kinder liegen während des gesamten Erhebungszeitraumes zwischen der 25. und 75. Perzentile der Wachstumskurve. Auch bei Differenzierung der Geschlechter kann diese Aussage bestätigt werden. Die körperliche Entwicklung innerhalb der ersten beiden Lebensjahre der Kinder „schilddrüsenkranker“ Mütter dieser Studie entspricht also den altersentsprechenden Normwerten der Bevölkerung. Für das diagnostische Vorgehen der behandelnden Kinderärzte lässt sich hieraus folgender Schluss ziehen: Es bestehen

keinerlei Auffälligkeiten bezogen auf die körperliche Entwicklung, welche den Kinderarzt dazu bewegen könnten, eine erweiterte Schilddrüsendiagnostik bei dem Kind durchzuführen. An dieser Stelle muss angemerkt werden, dass anhand der vorliegenden Studie keine Aussagen über die neurologische Entwicklung der Kinder getroffen werden können. Da aber eine maternale Hypothyreose in der Frühschwangerschaft die neurologische Entwicklung des Kindes nachhaltig beeinflussen kann, wären Auffälligkeiten hier durchaus denkbar (Pérez-Lobato et al., 2015; Glinöer, 2001).

4.4 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Studie konnten bestehende Defizite auf mehreren Ebenen der Diagnostik von „schilddrüsenkranken“ Schwangeren und ihren Neugeborenen aufgezeigt werden, welche der Vielschichtigkeit dieses Themas geschuldet sind. Um diese in Zukunft verbessern zu können, ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Gynäkologen, Hausärzten, Internisten sowie anderen behandelnden Fachärzten der „schilddrüsenkranken“ Patientin und Kinderärzten wünschenswert.

An welcher Schilddrüsenerkrankung leidet die Mutter? Ist der Antikörperstatus bekannt? Lassen sich TRAK nachweisen? Diese Fragen müssen im Vorfeld geklärt werden, um differenziert über die Notwendigkeit einer über das Neugeborenenenscreening hinaus gehenden Schilddrüsendiagnostik des Kindes entscheiden zu können. Das folgende Schema (Abbildung 19, Seite 68) stellt einen Ansatz zum diagnostischen Vorgehen bei Neugeborenen „schilddrüsenkranker“ Mütter dar, um deren adäquate Versorgung zu gewährleisten.

Diagnostisches Vorgehen bei Neugeborenen „schilddrüsenkranker“ Mütter

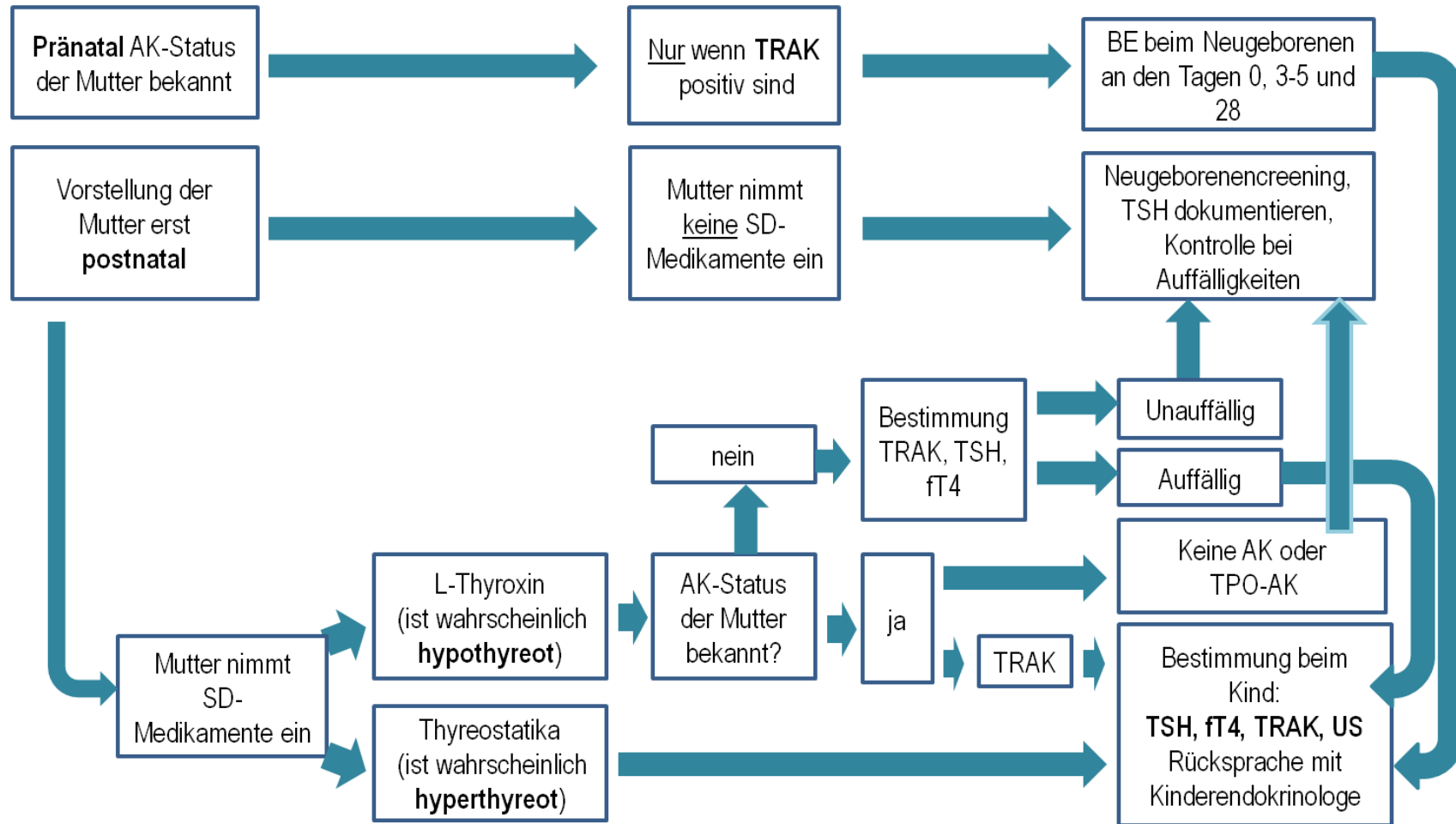


Abb. 19: Klinikleitfaden. Schematische Darstellung eines möglichen diagnostischen Vorgehens bei Neugeborenen von Müttern mit „Schilddrüsenerkrankungen“ (Gohlke et al., in prep.)

5. Zusammenfassung

Die Einnahme von Schilddrüsenmedikamenten während der Schwangerschaft ist häufig, und oft liegen dem behandelnden Arzt des Neugeborenen keinerlei Informationen über die zu Grunde liegende mütterliche „Schilddrüsenerkrankung“ vor. Da jedoch insbesondere autoimmunbedingte Schilddrüsenalterationen der Mutter mit negativen Auswirkungen auf das Kind verbunden sein können, ist eine gezielte Diagnostik von besonderer Bedeutung.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das diagnostische Vorgehen bei Müttern mit „Schilddrüsenerkrankungen“ auf mehreren Ebenen abzubilden, um daraus einen Algorithmus für die rationale Schilddrüsendiagnostik beim Neugeborenen zu entwickeln.

Um die schilddrüsenspezifische Pränataldiagnostik beurteilen zu können, wurden aus einem Gesamtkollektiv von 1819 Schwangeren der größten Bonner Geburtenklinik 213 Mütter mit „Schilddrüsenerkrankungen“ ausgewählt und deren Akten hinsichtlich der stationär durchgeführten Untersuchungen analysiert. Mit der Befragung von insgesamt 56 niedergelassenen Bonner Gynäkologen zu deren diagnostischen Vorgehensweisen wurde die Ebene der ambulanten Betreuung abgebildet. Die Sichtung der kindlichen Akten der Geburtenklinik erlaubt Rückschlüsse auf die schilddrüsenspezifische Diagnostik der Neugeborenen während ihres stationären Aufenthaltes. Die auxiologische Entwicklung bis zum zweiten Lebensjahr von 53 Kindern „schilddrüsenkranker“ Mütter wurde ebenfalls dokumentiert und hinsichtlich möglicher Auffälligkeiten beurteilt.

Durch die differenzierte Analyse dieser Daten konnten Defizite auf mehreren diagnostischen Ebenen aufgezeigt werden. Sowohl die Antworten der niedergelassenen Gynäkologen, als auch die Beurteilung der in der Geburtenklinik durchgeführten Untersuchungen entsprechen oftmals nicht den zitierten Leitlinien. Dies kann als Folge einer Verunsicherung dieser Ärzte aufgrund nicht einheitlicher Richtlinien interpretiert werden, die der Vielschichtigkeit der Thematik geschuldet ist. Es führt dazu, dass die Schilddrüsenerkrankung der Mutter nicht hinreichend diagnostiziert und klassifiziert wird, was einerseits eine unzureichende Diagnostik beim Neugeborenen mit sich bringt, an

anderer Stelle jedoch auch eine Überdiagnostik der Kinder stattfindet. Die Frage, inwieweit die Unterdiagnostik seitens der Geburtenklinik dazu führt, dass behandelnde Kinderärzte zu einer Überdiagnostik tendieren, stellt einen interessanten Ansatz für weitere Studien dar. In der Auswertung der Langzeitentwicklung der Kinder konnten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu altersentsprechenden Durchschnittswerten der deutschen Bevölkerung ermittelt werden. Die körperliche Entwicklung der Kinder ist demnach mit keinerlei Auffälligkeiten verbunden, welche den behandelnden Kinderarzt zu einer Schilddrüsendiagnostik bewegen könnten.

Im Rahmen dieser Studie konnte die Notwendigkeit einer Verbesserung der Zusammenarbeit zwischen den behandelnden Ärzten einer „schilddrüsenkranken“ Mutter auf der einen Seite und Kinderärzten auf der anderen Seite aufgezeigt werden. Der entwickelte Algorithmus soll in der häufig vorkommenden Situation, in der dem Kinderarzt lediglich bekannt ist, dass die Mutter unter einer „Schilddrüsenerkrankung“ leidet, Empfehlungen für diagnostische Handlungen geben. Ziel ist es, die notwendigen diagnostischen Maßnahmen beim Neugeborenen sicherzustellen und gleichzeitig eine Überdiagnostik zu vermeiden. Das vorgestellte Schema stellt einen Ansatz dar, welcher im Rahmen künftiger Studien erweitert und ausgebaut werden kann. Es besteht darüber hinaus Forschungsbedarf, um bestehende Fragen auf dem komplexen Gebiet der Schilddrüsenerkrankungen in der Schwangerschaft zu klären.

6. Anhang

6.1 Anschreiben an die Gynäkologen

Abs.:

Patricia Weißenfels

Fon: 0176-61978428

s4paweis@uni-bonn.de

**Große Unsicherheit im Thema:
Diagnostik & Therapie von Müttern mit Schilddrüsenerkrankungen in der
Schwangerschaft und ihren Neugeborenen**

Mein Name ist Patricia Weißenfels und ich bin Medizinstudentin im 8. Fachsemester der Universität Bonn.

In meiner Doktorarbeit beschäftige ich mich mit dem Thema „Diagnostisches Vorgehen bei Neugeborenen von Müttern mit Schilddrüsenerkrankungen“

Anlass für meine Studie hat die Tatsache gegeben, dass es derzeit keine einheitlichen Empfehlungen zur Bestimmung der Schilddrüsenparameter und Antikörper bei Schwangeren von Seiten der Gynäkologen gibt.

Zahlreiche Studien zeigen, dass sich eine latente maternale Hypothyreose negativ auf die psychomotorische und intellektuelle Entwicklung des Neugeborenen auswirken kann. Dies hat dazu geführt, dass seit einigen Jahren bei Schwangeren nicht nur die Euthyreose, sondern darüber hinaus ein niedriges TSH (<2 mU/l) als therapeutisches Ziel angestrebt wird. Daher werden viele Frauen in ihrer Schwangerschaft mit Schilddrüsenmedikamenten behandelt. Der erstbehandelnde Arzt des Neugeborenen erfährt meist jedoch nichts über die zugrunde liegende Indikation dieser Therapie und steht vor der Frage, ob die im Rahmen des Neugeborenen-Screenings durchgeführte TSH-Bestimmung an Diagnostik bei dem Kind ausreichend ist um

eine mögliche Schilddrüsenalteration zu erkennen. Hierzu gibt es keinerlei nationale oder internationale Leitlinien.

Im Rahmen meiner Studie habe ich bereits alle Geburten der größten Bonner Geburtsklinik, dem Marienhospital, des Jahres 2012 analysiert und die Mütter herausgefiltert, die aufgrund einer Schilddrüsendysfunktion zum Zeitpunkt der Geburt behandelt wurden.

Der nächste Schritt besteht darin, die behandelnden Gynäkologen dieser Frauen zu kontaktieren und genaueres über deren therapeutisches Vorgehen generell, und im speziellen Fall der Mütter herauszufinden.

Ich würde mich sehr freuen, wenn Sie bereit wären einen Beitrag zu dieser Studie zu leisten und einige Fragen zu beantworten.

Anbei schicke ich Ihnen einen Fragebogen, in dem zum Einen Fragen bezüglich des generellen diagnostischen Vorgehens in Ihrer Praxis zum Thema „Schilddrüsenwerte der Schwangeren“ zu finden sind. Darüber hinaus gibt es eine Reihe von Fragen, die speziell die Mütter betreffen, welche im Marienhospital entbunden haben und bei denen eine Schilddrüsendysfunktion besteht.

Ich möchte Sie bitten, sich etwas Zeit für das Ausfüllen des Fragebogens zu nehmen und ihn dann an mich zurück zu schicken. Dafür finden Sie anbei einen bereits frankierten Rückumschlag.

Bestehen dann noch weitere Fragen meiner Seite, werde ich im September telefonisch Kontakt mit Ihnen aufnehmen.

Falls Sie noch Fragen haben stehe ich Ihnen gerne zur Verfügung.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit und mit freundlichen Grüßen,
Patricia Weissenfels

6.2 Fragebogen an die Gynäkologen

Thema: Diagnostik & Therapie von Müttern mit Schilddrüsenerkrankungen in der Schwangerschaft

Bitte nehmen Sie sich etwas Zeit zur Bearbeitung der folgenden Fragen und kreuzen die zutreffende Antwort an.

Wenn Sie nach Abschluss der Studie über deren Ergebnisse informiert werden möchten, bitte geben Sie hier Ihre eMail Adresse an:

A. Allgemeine Fragen

1. Wird grundsätzlich eine Jodprophylaxe empfohlen?

- ja
- nein

1a. Wenn ja, welche Dosierung?

2. Führen Sie routinemäßig bei allen Schwangeren eine TSH-Bestimmung durch?

- ja
- nein

2a. Wenn ja, wann?

3. Ab welchem TSH Wert empfehlen Sie eine weitere Diagnostik?

- > 2,5
- > 3,0
- > 4,0

- < 0,1
- < 0,2
- < 0,3

4. Wer führt die weitere Diagnostik und Betreuung durch ?

- Gynäkologe („selbst“)
- Internist
- Nuklearmediziner
- Endokrinologe
- keine Information über die weitere Betreuung

5. Welche weiterführende Diagnostik erfolgt?

- fT3
- fT4
- T4
- T3
- Antikörper: TPO, TAK, TRAK
- Ultraschall

6. Wer interpretiert die Laborwerte?

B. Schwangere mit HYPOTHYREOSE:

Wenn die Schwangere bereits in Thyroxinbehandlung ist:

1. Wer führt die Diagnostik und Betreuung durch ?

- Gynäkologe („selbst“)
- Internist
- Nuklearmediziner
- Endokrinologe
- keine Information über die Betreuung

2. Verändern Sie die Thyroxindosis in der Schwangerschaft?

- ja
- nein

2a. Wenn ja, welches Ziel-TSH streben Sie an?

3. Welche weiterführende Diagnostik erfolgt?

- fT3
- fT4
- Antikörper
- andere: _____

4. Wie häufig führen sie Laborkontrollen durch?

5. Wie häufig werden sonographische Kontrollen des Fetus durchgeführt :

wie bei gesunder Schwangeren

häufiger: _____

C. Schwangere mit HYPERTHYREOSE:

1. Wann bestimmen Sie bei bekannter Basedow Hyperthyreose erneut die TRAKs:

D. Spezielle Fragen zu der Patientin:

(ggf. auch durch Mitarbeiter/-in zu beantworten)

Namen der Schwangeren, die im Jahr 2012 im Marienhospital entbunden haben und bei Ihnen in Behandlung sind: XXX

1. Wann wurde die Hypothyreose / Hyperthyreose / subklinische Hypothyreose mit oder ohne pos. AK diagnostiziert (Datum, SSW)?

2. Wie häufig wurden die Laborkontrollen durchgeführt?
(Datum, SSW, alle Ergebnisse: TSH, fT4, fT3, Antikörper notieren)

3. Wie häufig wurde eine sonographische Kontrolle der Schilddrüse durchgeführt?

4. Wie häufig wurden fetale Ultraschallkontrollen durchgeführt?

6.3 Einverständniserklärung der Eltern

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM BONN
ANSTALT DES ÖFFENTLICHEN RECHTS**



Zentrum für Kinderheilkunde

Allgemeine Pädiatrie und Poliklinik: Prof. Dr. R.Ganschow

Hämatologie-Onkologie : Prof. D. Dilloo

Kardiologie: Prof. Dr. J. Breuer

Neonatologie: Prof. Dr. Dr. P. Bartmann

Pädiatrische Endokrinologie und
Diabetologie

Studienleiterin:

Prof. Dr. med. B. Gohlke

Zentrale (02 28) 2 87-33333

Durchwahl (02 28) 2 87-33317

Fax (02 28) 2 87-33444

Anfahrt: Stadt-Bahn Linie 16/63/66

Haltestelle: Bundesrechnungshof/

Auswärtiges Amt

Universitätskinderklinik - Adenauerallee 119 - D-53113 Bonn

Einverständniserklärung

Studie: Mütter mit Schilddrüsenerkrankung

Analyse der pränatal maternalen und postnatal infantilen Diagnostik sowie longitudinale Untersuchung zur Entwicklung und Schilddrüsenfunktion der betroffenen Kinder

Wir _____

Name der Eltern

sind damit einverstanden, an der o.g. Untersuchung der Universitätskinderklinik Bonn teilzunehmen. Dazu sind wir damit einverstanden,

- dass der/die behandelnde Gynäkologe Auskunft über die präpartal erfolgte Diagnostik und Therapie gibt.
- dass unser Kind an einer jährlichen Untersuchung zur Größen- und Intelligenzentwicklung teilnimmt
- dass bei unserem Kind einmal jährlich eine Bestimmung von Schilddrüsenwerten im Blut sowie eine ultrasonographische Untersuchung der Schilddrüse durchgeführt wird.

→ bitte zutreffendes ankreuzen

Es ist also nötig, dass eine einmalige jährliche Blutentnahme bei Ihrem Kind erfolgt.

Die Teilnahme ist vollkommen freiwillig und beeinflusst die sonstige Betreuung unserer Kinder nicht. Wir dürfen die Teilnahme an der Untersuchung jederzeit abbrechen.

Wir sind damit einverstanden, dass die im Rahmen der wissenschaftlichen Untersuchung über unser Kind erhobenen Krankheitsdaten sowie die sonstigen mit dieser Untersuchung zusammenhängenden personenbezogenen Daten aufgezeichnet werden. Es wird gewährleistet, dass die personenbezogenen Daten nicht an Dritte weitergegeben werden. Bei der Veröffentlichung in einer wissenschaftlichen Zeitung wird aus den Daten nicht hervorgehen, wer an dieser Untersuchung teilgenommen hat. Die persönlichen Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz.

Kommentar: _____

Mutter: _____

Datum, Unterschrift

Vater: _____

Datum, Unterschrift

aufklärender Arzt: _____

ELTERN INFORMATIONSBLATT

Sehr geehrte Eltern !

Wir möchten Sie um die Zustimmung zur Teilnahme von Ihnen und Ihrem Kind an einer Untersuchung bitten. Die Teilnahme ist selbstverständlich freiwillig.

Es ist bekannt, dass eine optimale Schilddrüsenhormoneinstellung wichtig für eine komplikationslose Schwangerschaft und auch für die Entwicklung des ungeborenen Kindes ist. Einige Studien scheinen zu belegen, dass durch einen eher niedrigen mütterlichen Wert des so genannten TSH (dem die Schilddrüse steuernden Hormon) eine gute spätere Entwicklung des Kindes gewährleistet werden kann. Dieser Empfehlung für eine eher „straffe“ Einstellung der mütterlichen Schilddrüsenfunktion wurde in anderen Studien widersprochen. Bei Ihnen wurde während der Schwangerschaft eine Behandlung mit Schilddrüsenmedikamenten durchgeführt. Daher würden wir gerne die Daten dazu von Ihren damals behandelnden Gynäkologen erfragen, um zu dokumentieren, wie Sie therapiert wurden. Zum anderen möchten wir Sie einladen, dass wir einmal jährlich eine Untersuchung zur körperlichen und geistigen Entwicklung Ihres Kindes durchführen. Zu diesem Zeitpunkt würden wir auch eine Schilddrüsendiagnostik (Bestimmung von Schilddrüsenwerten im Blut, Ultraschall-Untersuchung der Schilddrüse) planen.

Das heißt - außer der ausführlichen Untersuchung ihres Kindes und dem Ausfüllen von verschiedenen Fragebögen - ist eine Blutabnahme bei ihren Kindern nötig. Die Risiken einer Blutentnahme sind insgesamt sehr gering (zu nennen sind: Schmerzen an der Punktionsstelle, Nachblutungen//Bluterguss, Verletzungen von Nerven und Gefäßen, venöse Thrombosen mit Gefäßverschluss, Infektionen an der Punktionsstelle, vagale Reaktion mit Hypotension (kurze Gefäß-Überreaktion mit Blutdruckabfall), Übelkeit und evtl. Synkope (Bewusstlosigkeit), Schwindel und Schwächegefühl nach der Blutentnahme sowie Desinfektionsmittelunverträglichkeit).

Wir würden uns freuen, wenn Sie mit dieser Untersuchung (die etwa 1 Stunde dauern wird) und der Datenerhebung einverstanden wären. Die Studie hat ein pseudonymisiertes Design, d.h. auf den Datenblättern erscheint nur eine Code-Nummer und nicht der Name von Ihnen oder dem Kind, wobei die Liste, die eine Zuordnung von Code-Nummer und Namen ermöglicht nur der Studienleitung zugänglich ist. Selbstverständlich ist es auch möglich, dass Sie nur Teilbereichen der Studie (nur der Datenerhebung und nicht der regelmäßigen Untersuchung) zustimmen. Und selbstverständlich können Sie jederzeit die Studie beenden und nicht an weiteren Untersuchungsterminen teilnehmen!

Herzlichen Dank für Ihre Mitarbeit !

Dr. M. Jörgens
Marienhospital, Abt. für Gynäkologie und
Geburtshilfe

Prof. Dr. med. B. Gohlke
Universitäts-Kinderklinik
Abt. Päd. Endokrinologie

6.4 Zeitpunkte der Vorsorgeuntersuchungen

Tab. 6: Zeitpunkt der Vorsorgeuntersuchungen. Vorgegebener Zeitraum, in dem die Vorsorgeuntersuchungen U1 bis U7 bei Kindern durchgeführt werden sollen, sowie mittlerer Zeitpunkt der Vorsorgeuntersuchungen bei Kindern der Stichprobe „Schilddrüsenkrank“ der vorliegenden Arbeit (Bald et al., 2012)

	Vorgegebener Zeitraum der Untersuchungen	Median der Untersuchungen der Stichprobe
U1	1. Tag	1. Tag
U2	3.-10. Tag	3. Tag
U3	4.-6. Woche	6. Woche
U4	3.-4. Monat	3. Monat
U5	6.-7. Monat	6. Monat
U6	10.-12. Monat	11. Monat
U7	21.-24. Monat	24. Monat

6.5 Perzentilen der Kinder „schilddrüsenkranker“ Mütter

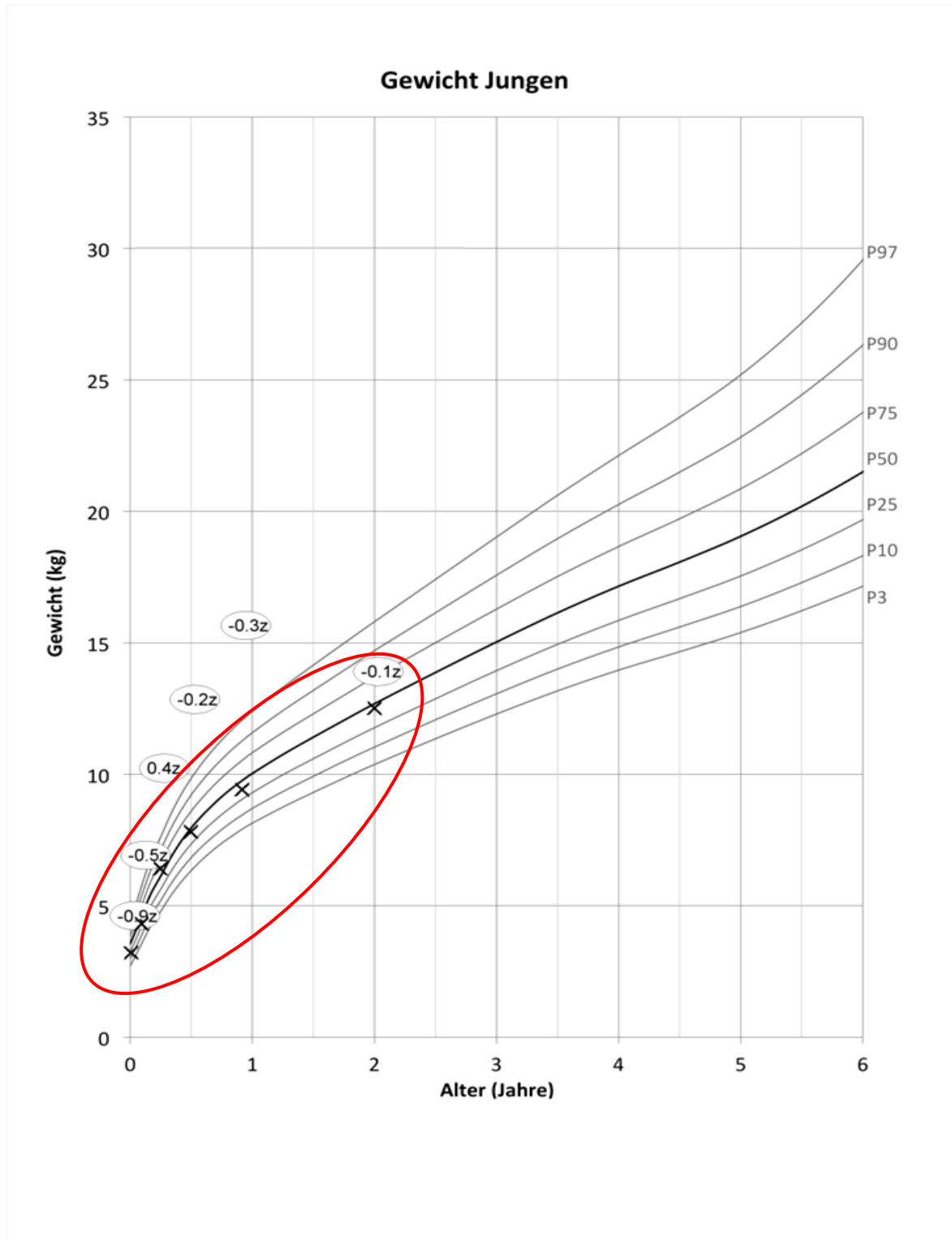


Abb. 20: Gewicht Jungen. Körpergewicht der Jungen der Stichprobe „Schilddrüsenkrank“ bis zum zweiten Lebensjahr, dargestellt in einer Perzentilenkurve (Gräfe, 2012; Kromeyer-Hauschild et al., 2001; Voigt et al., 2006)

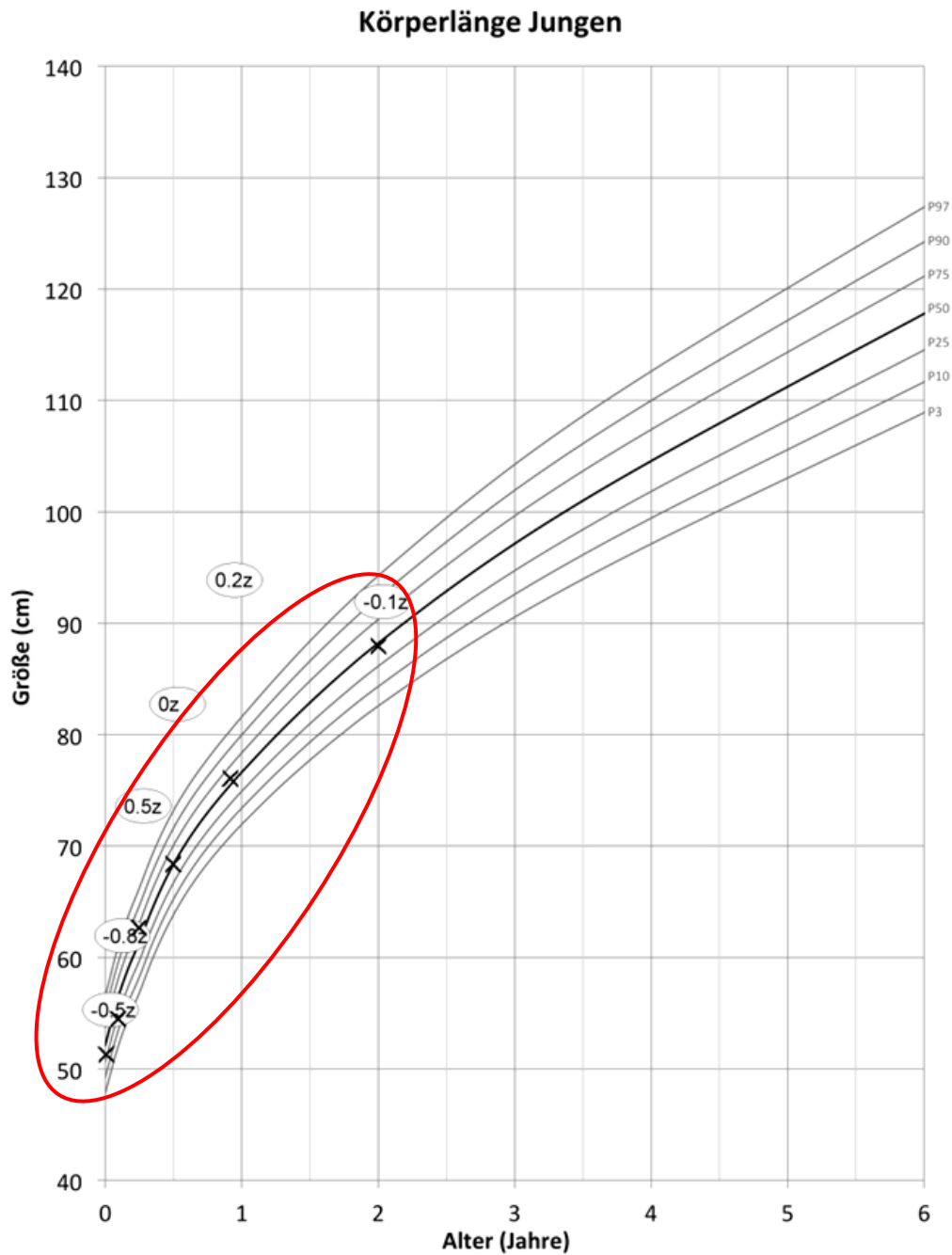


Abb. 21: Körperlänge Jungen. Körperlänge der Jungen der Stichprobe „Schilddrüsenkrank“ bis zum zweiten Lebensjahr, dargestellt in einer Perzentilenkurve (Gräfe, 2012; Kromeyer-Hauschild et al., 2001; Voigt et al., 2006)

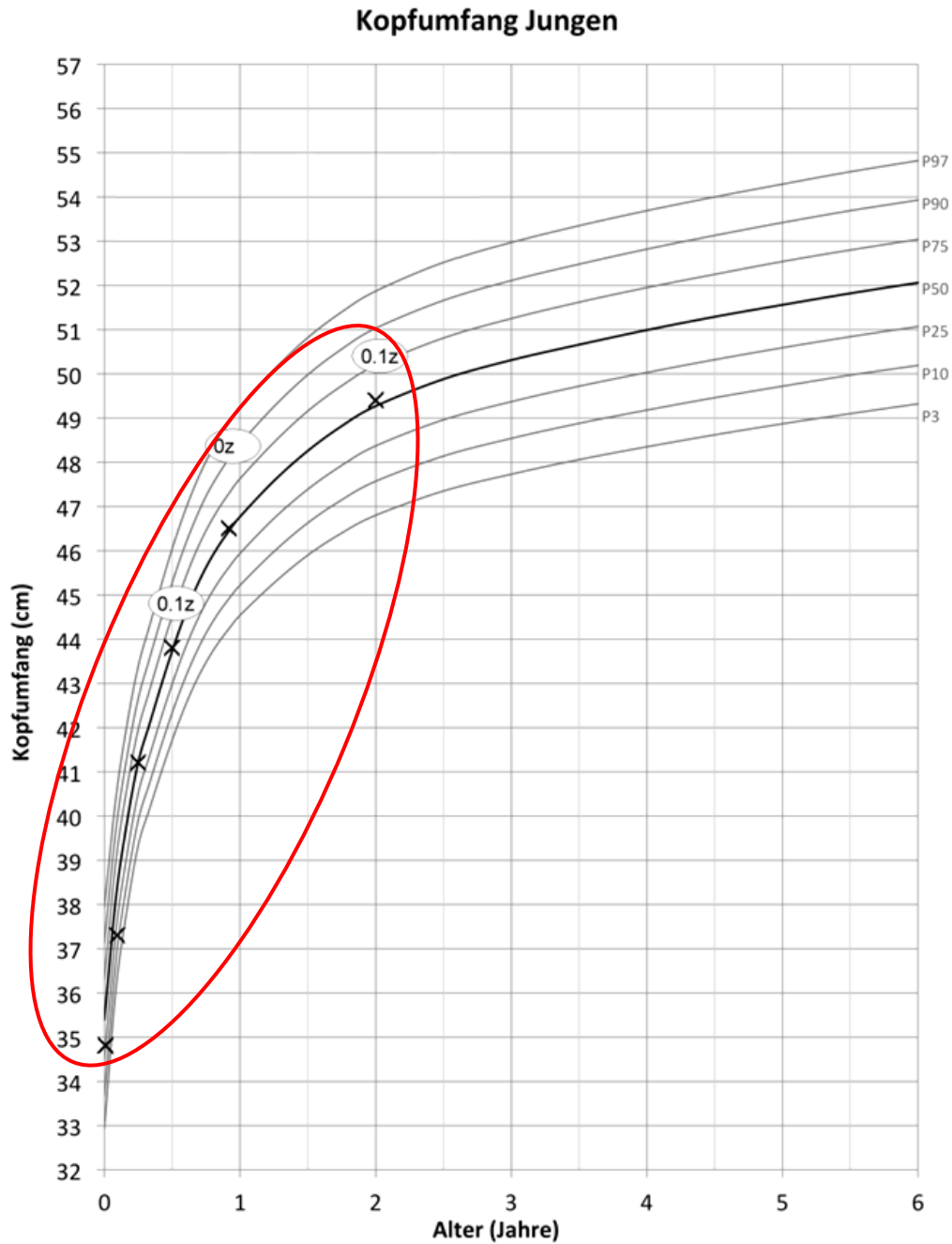


Abb. 22: Kopfumfang Jungen. Kopfumfang der Jungen der Stichprobe „Schilddrüsenkrank“ bis zum zweiten Lebensjahr, dargestellt in einer Perzentilenkurve (Gräfe, 2012; Braegger et al., 2011; Voigt et al., 2006)

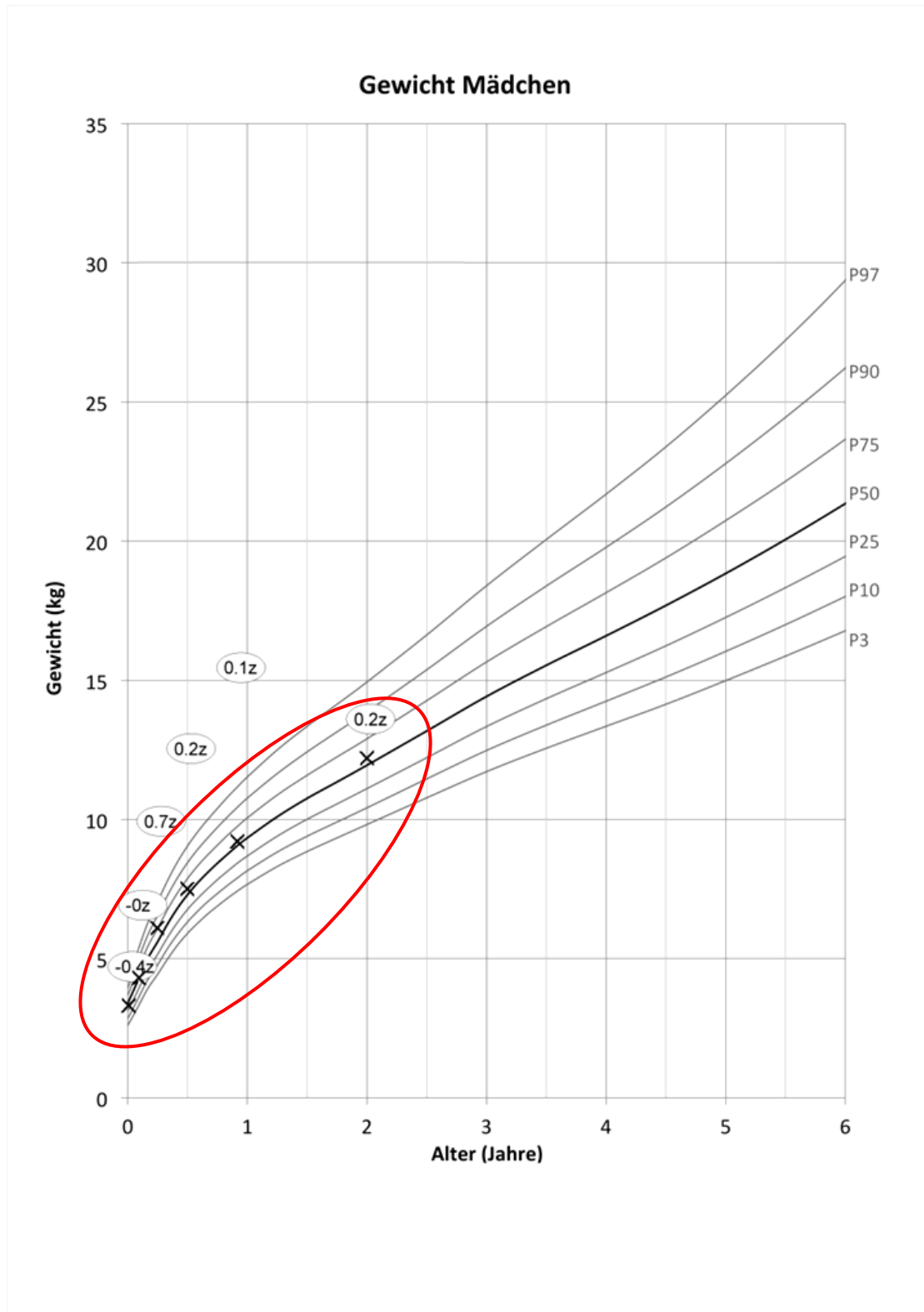


Abb. 23: Gewicht Mädchen. Körpergewicht der Mädchen der Stichprobe „Schilddrüsenkrank“ bis zum zweiten Lebensjahr, dargestellt in einer Perzentilenkurve (Gräfe, 2012; Kromeyer-Hauschild et al., 2001; Voigt et al., 2006)

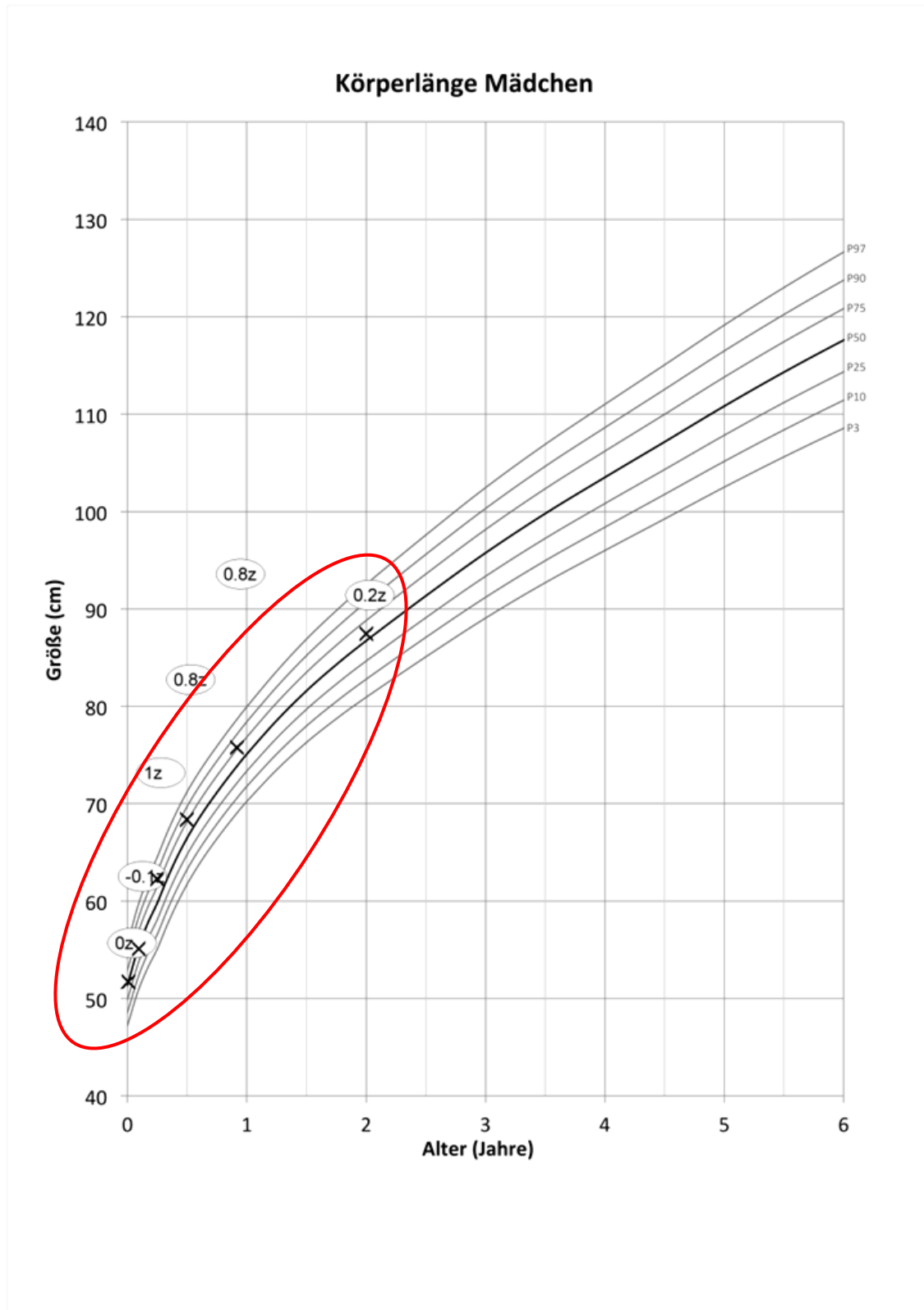


Abb. 24: Körperlänge Mädchen. Körperlänge der Mädchen der Stichprobe „Schilddrüsenkrank“ bis zum zweiten Lebensjahr, dargestellt in einer Perzentilenkurve (Gräfe, 2012; Kromeyer-Hauschild et al., 2001; Voigt et al., 2006)

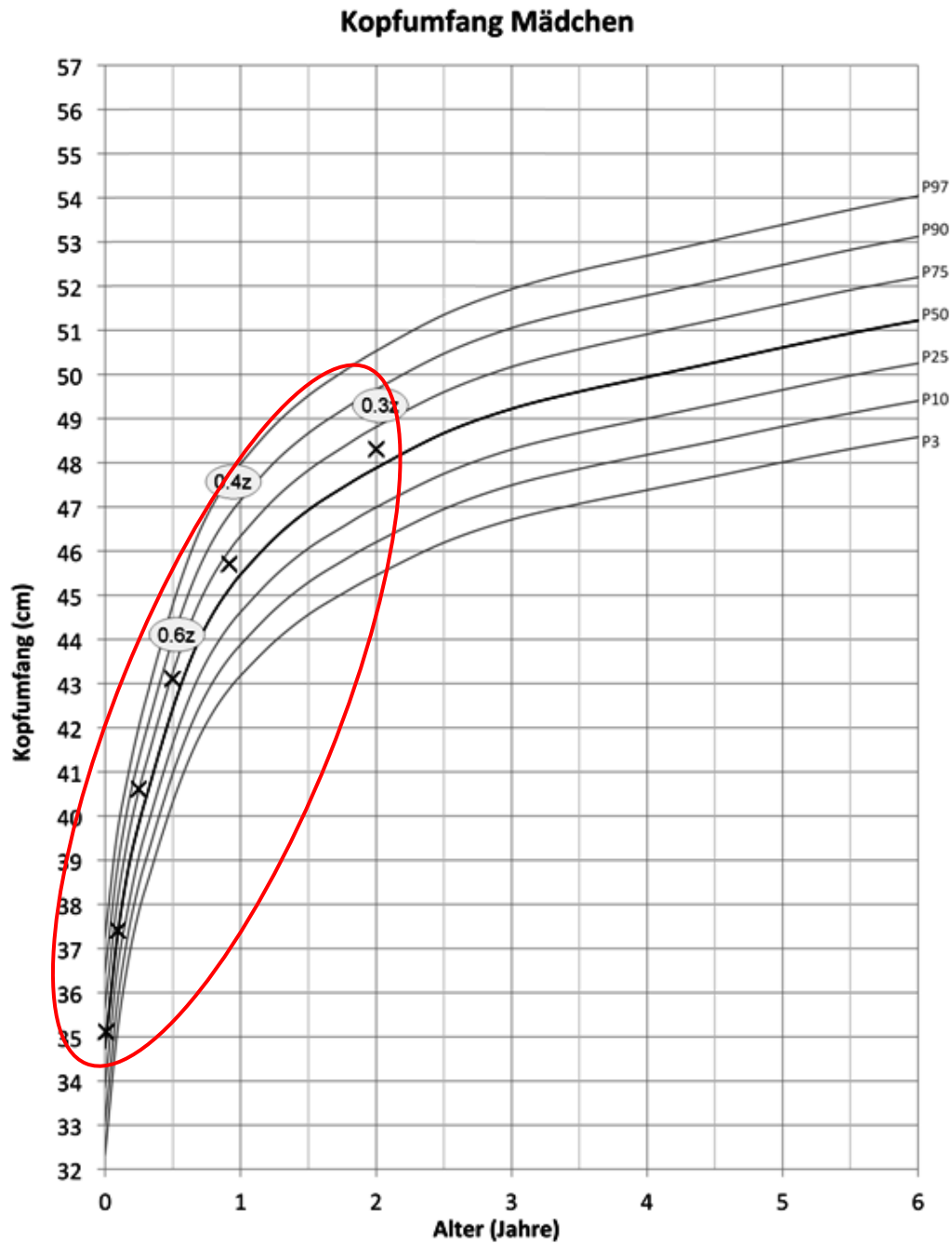


Abb. 25: Kopfumfang Mädchen. Kopfumfang der Mädchen der Stichprobe „Schilddrüsenkrank“ bis zum zweiten Lebensjahr, dargestellt in einer Perzentilenkurve (Gräfe, 2012; Braegger et al., 2011; Voigt et al., 2006)

6.6 Abbildungsverzeichnis

	<u>Seite</u>
Abb. 1: Methodisches Vorgehen	- 25 -
Abb. 2: Jodprophylaxe	- 30 -
Abb. 3: Zeitpunkt der TSH-Bestimmung	- 31 -
Abb. 4: TSH-Werte zum Anlass weiterer Diagnostik	- 32 -
Abb. 5: Weitere Diagnostik der Gynäkologen	- 33 -
Abb. 6: Weitere Betreuung der Schwangeren	- 34 -
Abb. 7: Maximal akzeptierter TSH-Wert bei Schwangeren mit Hypothyreose	- 35 -
Abb. 8: Laborkontrollen bei Hypothyreose	- 36 -
Abb. 9: Häufigkeit sonographischer Kontrollen des Fetus bei Hypothyreose	- 37 -
Abb. 10: Zeitpunkt der Bestimmung von TRAKs	- 38 -
Abb. 11: Häufigkeit der Kontrollen der mütterlichen Schilddrüsenparameter	- 39 -
Abb. 12: Häufigkeit sonographischer Kontrollen der Schilddrüse	- 40 -
Abb. 13: Häufigkeit der fetalen Ultraschallkontrollen	- 41 -
Abb. 15: Verteilung der „Schilddrüsenerkrankungen“	- 42 -
Abb. 15: SDS-Geburtsparameter im Vergleich	- 45 -
Abb. 16: Entbindungsrisiken: „Schilddrüsenkrank“ vs. „Gesund“	- 47 -
Abb. 17: Entbindungsrisiken: M. Hashimoto vs. M. Basedow	- 49 -
Abb. 18: Auxiologische Parameter bis zum zweiten Lebensjahr	- 51 -
Abb. 19: Klinikleitfaden	- 66 -
Abb. 20: Gewicht Jungen	- 80 -
Abb. 21: Körperlänge Jungen	- 81 -
Abb. 22: Kopfumfang Jungen	- 82 -
Abb. 23: Gewicht Mädchen	- 83 -
Abb. 24: Körperlänge Mädchen	- 84 -
Abb. 25: Kopfumfang Mädchen	- 85 -

6.7 Tabellenverzeichnis

	<u>Seite</u>
Tab. 1: Häufigkeit verschiedener Autoantikörper bei Autoimmunthyreoiden	- 13 -
Tab. 2: Diagnostik im Krankenhaus bezogen auf die einzelnen Diagnosen	- 43 -
Tab. 3: Bestimmung der SD-Parameter des Neugeborenen	- 44 -
Tab. 4: Vergleich der Geburtsparameter: „Schilddrüsenkrank“ vs. „Gesund“	- 46 -
Tab. 5: Vergleich der Geburtsparameter: M. Hashimoto vs. M. Basedow	- 48 -
Tab. 6: Zeitpunkt der Vorsorgeuntersuchungen	- 79 -

7. Literaturverzeichnis

Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot J, Glinoe D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 1-47

Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004, 351: 241-249

Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hernos RJ, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 2000, 7: 127-130

Andersson M, Karumbunathan V, Zimmermann MB. Global iodine status in 2011 and trends over the past decade. *J Nutr* 2012, 142: 744-750

Azizi F, Amouzegar A, Mehran L, Alamdari S, Subekti I, Vaidya B, Poppe K, Sarvghadi F, San Luis T, Akamizu T. Management of hyperthyroidism during pregnancy in Asia. *Endocr J* 2014, 61: 751-758

Bald M, Biberthaler P, Blattmann C, Bosse HM, Engelmann G, Fitzke G, Freisinger P, Hellstern G, Hempel M, Pape-Feußner N, Trollmann R, Zimmermann T. *Kurzlehrbuch Pädiatrie*. Stuttgart - New York: Thieme, 2012

Becker DV, Braverman LE, Delange F, Dunn JT, Franklyn JA, Hollowell JG, Lamm SH, Mitchell ML, Pearce E, Robbins J, Rovet JF. Iodine supplementation for pregnancy and lactation-United States and Canada: recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2006, 16: 949-951

Bernstein IM, Ziegler W, Badger GJ. Plasma volume expansion in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001, 97: 669-672

Besancon A, Beltrand J, Le Gac I, Luton D, Polak M. Management of neonates born to women with Graves' disease: a cohort study. *Eur J Endocrinol* 2014, 170: 855-862

Bortz J, Schuster C. *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler* 2010, 7:35-38

Brabant G, Peeters RP, Chan SY, Bernal J, Bouchard P, Salvatore D, Boelaert K, Laurberg P. Management of subclinical hypothyroidism in pregnancy: are we too simplistic? *Eur J Endocrinol* 2015, 173: 1-11

Braegger C, Jenni O, Konrad D, Molinari L. Neue Wachstumskurven für die Schweiz. *Paediatrica* 2011, 22.1: 9-11

Brown RS, Bellisario RL, Mitchell E, Keating P, Botero D. Detection of thyrotropin binding inhibitory activity in neonatal blood spots. *J Clin Endocrinol Metab* 1993, 77: 1005-1008

Burch HB, Burman KD, Cooper DS, Hennessey JV. A 2013 survey of clinical practice patterns in the management of primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014, 99: 2077-2085

Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994, 331: 1072-1078

Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005, 105: 239-245

Davies T, Ross D, Mulder J, 2016: Pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis (chronic autoimmune thyroiditis). Pfad: http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ENDO%2F76522&topicKey=ENDO%2F7854&rank=1%7E150&source=see_link&utdPopUp=true (Zugriffsdatum: 11.09.2016)

Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährung (SGE). Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Bonn: Neuer Umschau Buchverlag, 2015

Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997, 18: 404-433

Glinoe D. Potential consequences of maternal hypothyroidism on the offspring: evidence and implications. *Horm Res* 2001, 55: 109-114

Gohlke B, Woelfle J, Korsch E. Rationale Diagnostik bei Neugeborenen von Müttern mit Schilddrüsenerkrankungen. *Eur J Endocrinol*, in preparation

Goldsmith R, Sturgis S, Lerman J, Stanbury J. The menstrual pattern in thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1952, 12: 846-855

Gräfe D, 2012: *Ped(z) Kinderarzt Rechner*.

Pfad: <https://www.pedz.de/de/wilkommen.html> (Zugriffsdatum: 11.09.2016)

Groot L de, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, Eastman CJ, Lazarus JH, Luton D, Mandel SJ, Mestman J, Rovet J, Sullivan S. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97: 2543-2565

Grünwald F, Derwahl K. Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen. Berlin: Lehmanns Media, 2014

Habermann J, Heinze HG, Horn K, Kantlehner R, Marschner I, Neumann J, Scriba P. Alimentärer Jodmangel in der Bundesrepublik Deutschland. Deut Med Wochenschr 1975, 100: 1937-1945

Hallengren B, Lantz M, Andreasson B, Grennert L. Pregnant women on thyroxine substitution are often dysregulated in early pregnancy. Thyroid 2009, 19: 391-394

Hamburger JI. Diagnosis and management of Graves' disease in pregnancy. Thyroid 1992, 2: 219-224

Han C, Li C, Mao J, Wang W, Xie X, Zhou W, Li C, Xu B, Bi L, Meng T, Du J, Zhang S, Gao Z, Zhang X, Yang L, Fan C, Teng W, Shan Z. High Body Mass Index Is an Indicator of Maternal Hypothyroidism, Hypothyroxinemia, and Thyroid-Peroxidase Antibody Positivity during Early Pregnancy. Biomed Res Int 2015: 1-7

Hehrmann R, Pioner O. Schilddrüse 2005. Berlin, New York: Walter de Gruyter 2006

Herold G. Innere Medizin. Köln: Herold, 2013

Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T₄, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 2002, 87: 489-499

Knudsen N, Bülow I, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H, Jørgensen T. Association of tobacco smoking with goiter in a low-iodine-intake area. Arch Intern Med 2002, 162: 439-443

Korevaar T, Muetzel R, Medici M, Chaker L, Jaddoe VWV, de Rijke YB, Steegers EAP, Visser TJ, White T, Tiemeier H, Peeters RP. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol 2016, 4: 35-43

Korevaar, T, Schalekamp-Timmermans S, de Rijke YB, Visser WE, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama S, Hofman A, Ross HA, Hooijkaas H, Tiemeier H, Bongers-Schokking JJ, Jaddoe V, Visser TJ, Steegers E, Medici M, Peeters RP. Hypothyroxinemia and TPO-antibody positivity are risk factors for premature delivery: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013, 98: 4382-4390

Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, von Hippel A, Jaeger U, Johnsen D, Korte W, Menner K, Müller G, Müller JM, Niemann-Pilatus A, Renner T, Schaefer F, Wittchen HU, Zabransky S, Zellner K, Ziegler A, Hebebrand J. Perzentile für den Body-Mass-Index für das Kinder- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderkl* 2001, 149: 807-818

Lanting CI, van Tijn D, Loeber JG, Vulsma T, de Vijlder J, Verkerk PH. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of the use of the thyroxine/thyroxine-binding globulin ratio to detect congenital hypothyroidism of thyroidal and central origin in a neonatal screening program. *Pediatrics* 2005, 116: 168-173

Laurberg P, Nygaard B, Glinöer D, Grussendorf Orgiazzi J. Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: Results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol* 1998: 584-586

Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J* 2014, 3: 76-94

Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradice R, Maina A, Rees R, Chiusano E, John R, Guaraldo V, George LM, Perona M, Dall'Amico D, Parkes AB, Joomun M, Wald NJ. Antenatal Thyroid Screening and Childhood Cognitive Function. *N Engl J Med* 2012, 366: 493-501

Longhi S, Radetti G. Thyroid function and obesity. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013, 5 Suppl 1: 40-44

Luewan S, Chakkabut P, Tongsong T. Outcomes of pregnancy complicated with hyperthyroidism: a cohort study. *Arch Gynecol Obstet* 2011, 283: 243-247

Matuszek B, Zakoscielna K, Baszak-Radomska E, Pyzik A, Nowakowski A. Universal screening as a recommendation for thyroid tests in pregnant women. *Ann Agric Environ Med* 2011, 18: 375-379

Medeiros M, Cerqueira T, Silva J, Amaral, M, Vaidya B, Poppe K, Carvalho G, Gutierrez S, Alcaraz G, Abalovich M, Ramos H. An international survey of screening and management of hypothyroidism during pregnancy in Latin America. *Arq bras endocrinol* 2014, 58: 906-911

Meisinger C, Ittermann T, Wallaschofski H, Heier M, Below H, Kramer A, Doring A, Nauck M, Volzke H. Geographic variations in the frequency of thyroid disorders and thyroid peroxidase antibodies in persons without former thyroid disease within Germany. *Eur J Endocrinol* 2012, 167: 363-371

Mensink G, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C. Overweight and obesity in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundhbl. Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2013, 56: 786-794

Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 1699-1707

Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Thyroid antibody positivity in the first trimester of pregnancy is associated with negative pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96: 6

Nennstiel-Ratzel U, Genzel-Boroviczény O, Böhles H, Fusch C, Grüters-Kieslich A, Mohnike K, Rossi R, Ensenauer R, Odenwald B, Hoffmann G, 2011: Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien.

Pfad: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-

012I_S2k_Neugeborenencreening_2011-12.pdf (Zugriffsdatum: 11.09.2016)

Pedersen IB, Laurberg P, Knudsen N, Jorgensen T, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB. An increased incidence of overt hypothyroidism after iodine fortification of salt in Denmark: a prospective population study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 3122-3127

Pérez-Lobato R, Ramos R, Arrebola JP, Calvente I, Ocón-Hernández O, Dávila-Arias C, Pérez-García M, Olea N, Fernández MF. Thyroid status and its association with cognitive functioning in healthy boys at 10 years of age. *Eur J Endocrinol* 2015, 172: 129-139

Radetti G, Zavallone A, Gentili L, Beck-Peccoz P, Bona G. Foetal and neonatal thyroid disorders. *Minerva pediatr* 2002, 54: 383-400

Reinehr T. Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent. *Curr Opin Pediatr* 2011, 23: 415-420

Reiners C. Verbreitung von Schilddrüsenerkrankungen in der erwerbstätigen Bevölkerung Deutschlands: Ultraschall-Screening bei 96.278 Beschäftigten. *Thyroid* 2004: 926-932

Revelli A, Casano S, Piane LD, Grassi G, Gennarelli G, Guidetti D, Massobrio M. A retrospective study on IVF outcome in euthyroid patients with anti-thyroid antibodies: effects of levothyroxine, acetyl-salicylic acid and prednisolone adjuvant treatments. *Reprod Biol Endocrinol* 2009, 7: 137

Roti E, Gardini E, Minelli R, Bianconi L, Flisi M. Thyroid function evaluation by different commercially available free thyroid hormone measurement kits in term pregnant women and their newborns. *J Endocrinol Invest* 1991, 14: 1-9

Rovelli R, Vigone MC, Giovanettoni C, Passoni A, Maina L, Corrias A, Corbetta C, Mosca F, Chiumello G, Weber G. Newborn of mothers affected by autoimmune thyroiditis: the importance of thyroid function monitoring in the first months of life. *Ital J Pediatr* 2010, 36: 24

Sapin R, D'Herbomez M, Schlienger J. Free thyroxine measured with equilibrium dialysis and nine immunoassays decreases in late pregnancy. *Clin Lab* 2004, 50: 581-584

Sinclair D. Clinical and laboratory aspects of thyroid autoantibodies. *Ann Clin Biochem* 2006, 43: 173-183

Smith C, Thomsett M, Choong C, Rodda C, McIntyre HD, Cotterill AM. Congenital thyrotoxicosis in premature infants. *Clin Endocrinol* 2001, 54: 371-376

Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S, Wiersinga W. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011, 21: 1081-1125

Stagnaro-Green A, Chen X, Bogden JD, Davies TF, Scholl TO. The thyroid and pregnancy: a novel risk factor for very preterm delivery. *Thyroid* 2005, 15: 351-357

Stagnaro-Green A, Glinioer D. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. *Best practice & research. J Clin Endocrinol Metab* 2004, 18: 167-181

Teng W, Shan Z, Teng X, Guan H, Li Y, Di Teng, Jin Y, Yu X, Fan C, Chong W, Yang F, Dai H, Yu Y, Li J, Chen Y, Zhao D, Shi X, Hu F, Mao J, Gu X, Yang R, Tong Y, Wang W, Gao T, Li C. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med* 2006, 354: 2783-2793

Thamm M, Ellert U, Thierfelder W, Liesenkötter KP, Völzke H. Jodversorgung in Deutschland, Bundesgesundhbl. Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2007, 50 :744-749

Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *Br Med J* 2011, 342: 2616

Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, Bilous R. Detection of Thyroid Dysfunction in Early Pregnancy: Universal Screening or Targeted High-Risk Case Finding. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 203-207

Vaidya B, Hubalewska-Dydejczyk A, Laurberg P, Negro R, Vermiglio F, Poppe K. Treatment and screening of hypothyroidism in pregnancy: results of a European survey. *Eur J Endocrinol* 2012, 166: 49-54

van Tijn D, de Vijlde J, Verbeeten B, Verkerk PH, Vulsma T. Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 3350-3359

Vila L, Velasco I, González S, Morales F, Sánchez E, Torrejón S, Soldevila B, Stagnaro-Green A, Puig-Domingo M. Controversies in endocrinology: On the need for universal thyroid screening in pregnant women. *Eur J Endocrinol* 2014, 170: 17-30

Voigt M, Fusch C, Olbertz D, Hartmann K, Rochow N, Renken C, Schneider KTM. Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland. *Geburtshilfe Frauenheilkd. Stuttgart - New York: Thieme* 2006, 66, 10: 956-970

Völzke H, Thamm M. Epidemiologie von Schilddrüsenerkrankungen in Deutschland. *Präv Gesundheitsf* 2007, 2: 149-152

Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol* 2008, 20: 784-794

Wilson J, Jungner G. World Health Organization. Principles and practice of screening for disease. *Public Health Pap* 1986, 34

Wilson KL, Casey BM, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningham FG. Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012, 119: 315-320

World Health Organization, UNICEF, ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. Geneva : World Health Organization 2007

Zakarija M, McKenzie JM, Eidson MS. Transient Neonatal Hypothyroidism: Characterization of Maternal Antibodies to the Thyrotropin Receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1990, 70, 5: 1239-1246

Zuppa A, Perrone S, Sindico P, Alighieri G, Antichi E, Carducci C, Romagnoli C. Fetal and neonatal outcomes in infants of mothers with TSH receptor antibody positivity in pregnancy. *Pediatr Med Chir* 2009, 31: 72-77

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Professor Dr. med. Gohlke für die Überlassung des Promotionsthemas, die vertrauensvolle und herzliche Zusammenarbeit, die schnellen Korrekturen und die permanente Unterstützung.

Herzlich bedanken möchte ich mich selbstverständlich auch bei Herrn Professor Dr. med. Klingmüller für die zügige Begutachtung meiner Arbeit und die tolle Bewertung.

Professor Dr. med. Wölfle danke ich für die konstruktive und lehrreiche Zusammenarbeit und seine Unterstützung während der statistischen Analysen.

Dr. med. Jörgens danke ich für die Realisierung der Zusammenarbeit mit dem Marienhospital.

Dr. med. Tim Redlich danke ich herzlich für seine Hilfsbereitschaft und Unterstützung in allen großen und kleinen Fragen während meiner Arbeit im Marienhospital.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei den vielen netten Krankenschwestern sowohl im Marienhospital, als auch in der Kinderklinik, welche stets bemüht waren, all meine Fragen zu beantworten.

Ganz besonders danke ich meiner Familie. Meinem Bruder Maximilian, meinen Eltern und meiner Oma, welche immer an meiner Seite stehen und mich in allen Lebenslagen begleiten. Neben der großartigen finanziellen Unterstützung danke ich Euch für Eure Rücksichtnahme und Euer Vertrauen in all meine Pläne. Vielen Dank liebe Mama für das schnelle Korrekturlesen. Ich liebe Euch.

Zum Schluss danke ich meinem Partner Jörn für seine Rücksichtnahme und Hilfsbereitschaft in dieser besonderen Lebensphase. Danke für Deine Hilfe und Geduld während der Arbeit mit Citavi oder Word. Du hast immer wertvolle Tipps für mich und machst konstruktive Vorschläge. Ich liebe dich.