

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Direktorin: Prof. Dr. med. Ania C. Muntau

Schilddrüsenfunktion, Schilddrüsenantikörper und frühe postnatale Entwicklung bei Neugeborenen von Müttern mit Schilddrüsenerkrankungen

Publikationsdissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Meike Stoltefaut
aus Werl

Hamburg 2023

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:
20.09.2023**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:
Prof. Dr. Jörg Flitsch

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:
Prof. Dr. Dominique Singer

Inhaltsverzeichnis

1.	Originalarbeit	5
2.	Darstellung der Publikation	10
2.1.	<u>Einordnung in den Kontext</u>	10
2.1.1.	Einführung	10
2.1.2.	Hypothyreose	10
2.1.2.1.	Hypothyreose in der Schwangerschaft	10
2.1.2.2.	Hypothyreose bei Neugeborenen	11
2.1.3.	Hyperthyreose	11
2.1.3.1.	Hyperthyreose in der Schwangerschaft	11
2.1.3.2.	Hyperthyreose bei Neugeborenen	11
2.1.4.	TSH-Bestimmung im Neugeborenenenscreening	11
2.1.5.	Empfehlungen der Leitlinie „Diagnostik bei Neugeborenen von Müttern mit Schilddrüsenfunktionsstörungen“	12
2.2.	<u>Beschreibung der Studie</u>	12
2.2.1.	Fragestellung	12
2.2.2.	Material und Methoden	12
2.2.3.	Ergebnisse	14
2.2.4.	Diskussion	15
2.2.5.	Fazit	17
2.3.	<u>Literaturverzeichnis</u>	18
3.	Zusammenfassung	21
4.	Erklärung des Eigenanteils	22
5.	Danksagung	23
6.	Lebenslauf	24
7.	Eidesstattliche Versicherung	25

Abkürzungsverzeichnis

ATPO	Thyreoperoxidase-Antikörper
ATG	Thyreoglobulin-Antikörper
fT3	freies Trijodthyronin
fT4	freies Thyroxin
TRAK	TSH-Rezeptor-Antikörper
TSH	Thyreidea-stimulierendes Hormon

1. Originalarbeit



Thyroid function, thyroid antibodies and early postnatal development in neonates of mothers with thyroid disorders

Meike Stoltefaut^{a,1}, Glenn Malin Fröschle^{a,1}, Munif Haddad^b, Anna Perez^a,
Martin Ernst Blohm^a, Philipp Deindl^a, Dominique Singer^a, Chinedu Ulrich Ebenebe^{a,*}

^a Division of Neonatology and Pediatric Intensive Care, University Children's Hospital, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20246 Hamburg, Germany

^b Department of Clinical Chemistry, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, Hamburg 20246, Germany

ARTICLE INFO

Keywords:

Thyroid disorder
Hypothyroidism
Graves' disease
Hashimoto's thyroiditis
Neonate

ABSTRACT

Background: Thyroid dysfunction during pregnancy is relatively common and can cause obstetric complications and significantly influence fetal development.

Aims: We aimed to evaluate postnatal clinical and laboratory characteristics in the first days of life in infants born to mothers with a thyroid disorder.

Study design and subjects: We conducted a retrospective single-center study with neonates born between January 2010 and May 2020. Early laboratory parameters and clinical findings in neonates of mothers with different maternal thyroid disorders were analysed.

Results: We included 314 newborns of mothers with Hashimoto's thyroiditis, 171 with non-Hashimoto's hypothyroidism, 42 with Graves' disease, 12 with non-Graves' hyperthyroidism, and 190 neonates born to mothers without thyroid dysfunction. No demographic, clinical, and laboratory differences were observed between neonates from mothers with a thyroid disorder and healthy mothers. FT3 and FT4 correlated positively with gestational age ($p < 0.001$; $p < 0.001$) and negatively with maximum postnatal weight loss ($p = 0.043$; $p < 0.001$). High FT3 values were associated with lower maximum bilirubin levels ($p = 0.020$).

Conclusion: Despite an increased morbidity risk due to the transplacental exposure to maternal antibodies, most neonates born to mothers with thyroid disorders show normal postnatal development and thyroid function tests during the first days of life.

1. Introduction

Thyroid disease is relatively common in women of reproductive age, with overt hypothyroidism or hyperthyroidism together affecting 3–4% of women and subclinical hypothyroidism affecting possibly another 10% [1].

The most common cause of hypothyroidism during pregnancy in iodine-sufficient areas of the world is Hashimoto's thyroiditis (chronic autoimmune thyroiditis), characterized by specific thyroid autoantibodies [2]. These antibodies to thyroglobulin (ATG) and thyroid peroxidase (ATPO) can cross the placenta barrier, but the effect on the neonate is unclear [3]. Also blocking thyroid-stimulating hormone

(TSH) receptor antibodies (TRAb) may be found in patients with Hashimoto's thyroiditis and can lead to a rare condition of transient congenital hypothyroidism [4]. Children born to women with hypothyroidism have lower scores on neuropsychological tests and are at higher risk for low birth weight and congenital malformations of the circulatory system [5].

Graves' disease is the most common cause of hyperthyroidism, with a lifetime risk of 3% for women and a prevalence of 0.1%–2.7% in pregnancy [2,6,7]. It is caused by an autoimmune inflammation of the thyroid mediated by TRAb, which can be detected in 80% to 95% of affected patients. In Graves' disease, stimulatory TRAb is five times more frequent than blocking TRAb [6]. Transplacentally transferred

Abbreviations: ATPO, anti-thyroid peroxidase antibodies; ATG, anti-thyroglobulin antibodies; FT3, free triiodothyronine; FT4, free thyroxine; GA, gestational age; IgG, immunoglobulin G; TG, thyroglobulin; TPO, thyroid peroxidase; TRAb, TSH receptor antibody; TSH, thyroid-stimulating hormone.

* Corresponding author.

E-mail address: c.ebenebe@uke.de (C.U. Ebenebe).

¹ These authors have contributed equally to this work and share the first authorship.

<https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2022.105561>

Received 29 November 2021; Received in revised form 16 February 2022; Accepted 22 February 2022

Available online 26 February 2022

0378-3782/© 2022 Elsevier B.V. All rights reserved.

stimulating TRAb can cause the severe clinical picture of neonatal hyperthyroidism, including low birth weight, goiter, periorbital oedema, hyperthermia, irritability, diarrhea, feeding problems, lack of weight gain, tachycardia, heart failure, elevated blood pressure, hepatosplenomegaly, cholestasis, and thrombocytopenia [6].

Due to the potential impact of maternal thyroid disorders on the foetus, we routinely measured thyroid blood values and antithyroid antibodies in all affected neonates during the last decade. This study retrospectively analyses the early postnatal development in a large cohort of infants born to mothers with thyroid disorders. We investigated correlations between maternal thyroid function, neonatal laboratory parameters, and early postnatal clinical findings.

2. Methods

2.1. Study design and subjects

We conducted a retrospective study with neonates born between January 2010 and May 2020 in the level IV perinatal center of our University Hospital. As part of the institutional clinical routine, all neonates born to mothers with thyroid disorders received laboratory diagnostic. Neonates were divided into four groups according to the maternal thyroid disorder: Hashimoto's thyroiditis, hypothyroidism (non-Hashimoto's thyroiditis), graves' disease, and hyperthyroidism (non-Graves' disease). Randomly selected healthy newborns of mothers with normal thyroid function served as a control group. We excluded neonates treated on the neonatal intensive care unit, born with a chromosomal aberration, or with a gestational age (GA) < 36 + 0 weeks.

Clinical patient data were obtained from the digital medical chart (Soarian, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) and included the following neonatal data: birth weight, gestational age, and maximum postnatal weight loss. Analysed neonatal serum values included TSH (as a part of the newborn metabolic screening) and total bilirubin in all neonates as well as free triiodothyronine (fT3), free thyroxine (fT4), ATPO, and ATG in neonates of mothers with thyroid dysfunction. We measured TRAb antibodies only in neonates from mothers with Graves' disease. In addition, we collected data regarding maternal thyroid disorder and their thyroid medication. Maternal thyroid laboratory values were not measured as part of our clinical routine.

The study protocol was approved by the ethics committee of the local medical chamber of Hamburg (2020-10105-BO-ff).

2.2. Laboratory procedures

Neonatal blood collection for thyroidal parameters was routinely conducted together with the newborn metabolic screening at the age of >36 h. The analysis of thyroid hormones and antibodies was performed by sandwich immunoassays. For fT4, and fT3 the luminescent oxygen channeling technology (LOCI®) on the Dimension Vista® analyser (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany), for TPO- and TG-antibodies paramagnetic microparticles as solid phase and direct chemiluminescence of acridinium ester for detection on the ADVIA Centaur XP-Analyser (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) and for TrAb time-resolved amplified cryptate emission (TRAC technology) on the Kryptor analyser (Thermo Fischer Scientific, Dreieich, Germany) were used. TSH was measured from *dried blood* spots from the newborn metabolic screening using a dissociation-enhanced lanthanide fluorescence immunoassay (GSP Neonatal hTSH assay, PerkinElmer Life Sciences, Rodgau, Germany). Serum bilirubin was measured with a point-of-care blood gas analyser (ABL90 FLEX, Radiometer, Krefeld, Germany).

2.3. Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS Version 27 SPSS (IBM, NY, USA). Data on patient demographics and laboratory values are

expressed as mean and standard deviation (SD). The strength of associations among thyroid parameters and between maternal thyroid function and neonatal characteristics and thyroid parameters was determined using the non-parametric Mann-Whitney *U* test. Correlations of continuous variables were analysed using Spearman's rank correlations. A two-tailed *p*-value < 0.05 was considered significant. The Holm-Bonferroni method was applied to adjust the statistical inference of multiple comparisons.

3. Results

During the observational period, we identified 553 neonates from mothers with a diagnosed thyroid disorder. We excluded 14 neonates due to either an incomplete dataset or the presence of exclusion criteria. We included 314 newborns from mothers with Hashimoto's thyroiditis, 171 with non-Hashimoto's hypothyroidism, 42 with Graves' disease, and 12 with non-Graves' hyperthyroidism. The control group consisted of 190 healthy neonates born to mothers without thyroid dysfunction.

Neonatal demographic and clinical characteristics, laboratory serum levels, and maternal thyroid medication in the different groups are shown in Table 1. When compared to the control group, the only demographic variables that differed significantly were gestational age ($p < 0.001$), birth weight ($p < 0.001$), and birth weight percentile ($p = 0.008$) in neonates from mothers with non-Graves' hyperthyroidism. No differences in laboratory thyroid parameters between the different groups were observed. Depending on the thyroid disorder, 50–79% of the mothers received thyroid medication (Table 1).

The association between neonatal thyroid parameters and clinical characteristics and among neonatal thyroid parameters is shown in Table 2. fT3 and fT4 correlated positively with gestational age ($p < 0.001$; $p < 0.001$) and negatively with maximum postnatal weight loss ($p = 0.043$; $p < 0.001$). High fT3 values were associated with lower maximum bilirubin levels ($p = 0.020$). TSH correlated negatively with the weight percentile ($p = 0.026$) and postnatal maximum weight loss ($p = 0.009$). In patients with maternal Graves' disease, we observed no correlation between TRAb and clinical parameters or laboratory values.

4. Discussion

Various physiological thyroid function changes occur during pregnancy. Maternal thyroid dysfunction can cause not only obstetric complications, such as hypertension, placental abruption, and preterm delivery but can also significantly influence fetal development. Therefore, we aimed to evaluate postnatal clinical and laboratory characteristics in the first days of life in infants born to mothers with a thyroid disorder by comparing them with neonates of mothers with normal thyroid function.

Hypothyroidism occurs in about 2.5% of pregnancies, with autoimmune Hashimoto's thyroiditis being the most common cause, characterized by specific thyroid autoantibodies ATG and ATPO [1]. TRAb can also be found in Hashimoto's thyroiditis, although much less frequently and in much lower concentrations than in Graves' disease. Unlike TRAb, ATG and ATPO have no obvious pathophysiological potential but are surrogate inflammatory process parameters [3]. This study detected no demographic, clinical, and laboratory differences between neonates from mothers with hypothyroidism, including Hashimoto's thyroiditis, and neonates from healthy mothers (Table 1).

Hyperthyroidism occurs in 0.4–1.7% of pregnant women, with the most common cause being Graves' disease [7,8]. The probability of neonatal hyperthyroidism has been reported to correlate with the level of TRAb concentration [9]. However, we detected no correlation between TRAb levels and clinical parameters or thyroid laboratory values.

Observed neonatal hyperthyroidism symptoms may be increased excitability, insufficient weight gain, vomiting, diarrhea, fever, sweats, tachycardia, or goiter. Since thyrostatic drugs are also transplacentally transmitted, they may affect the child's thyroid function until they are

Table 1
Neonatal demographic characteristics and thyroid serum values in the different maternal thyroid function groups.

Characteristics	Control n = 190	Hashimoto's thyroiditis n = 314	Hypothyroidism n = 171	Graves' disease n = 42	Hyperthyroidism n = 12
Demographics					
Gestational age, weeks	39.6 (1.3)	39.3 (1.3)	39.4 (1.4)	39.4 (1.4)	38.0 (0.7)**
Birth weight, g	3452 (430)	3378 (512)	3405 (483)	3386 (546)	2803 (413)**
Weight percentile, %	49.7 (26.9)	47 (29)	47 (29)	47 (32)	23 (24)**
Maximal weight loss, %	7.0 (2.2)	7.2 (2.2)	6.9 (2.3)	6.7 (2.5)	6.8 (2.4)
Laboratory values					
Highest total bilirubin, mg/dl	8.7 (4.4)	8.3 (4.0)	8.3 (4.4)	7.5 (4.6)	8.1 (2.6)
TSH, μ U/l	3.1 (1.6)	3.1 (1.6)	3.1 (1.6)	2.8 (2.3)	3.8 (2.9)
FT3, pmol/l	N/A	6.1 (1.8)	5.8 (1.7)	6.7 (2.6)	5.5 (1.3)
FT4, pmol/l	N/A	40.0 (8.7)	37.7 (7.0)	40.3 (11.2)	44.8 (9.0)
ATPO, kU/l	N/A	480 (904)	366 (581)	226 (338)	360 (578)
ATG, kU/l	N/A	43.0 (46.3)	43.3 (62.8)	35.0 (57.9)	17.6 (4.5)
TRAb, U/l	N/A	N/A	N/A	5.0 (11.3)	N/A
Maternal thyroid medication, n (%)					
Levothyroxine	0	247 (78.7)	128 (75.3)	17 (40.5)	0
Carbimazole	0	0	0	5 (11.9)	4 (33.3)
Methimazole	0	0	0	3 (7.1)	1 (8.3)
Propylthiouracil	0	0	0	4 (9.5)	1 (8.3)
None	190 (100.0)	67 (21.3)	42 (24.7)	13 (31.0)	6 (50.0)

Values are shown as mean and (SD) unless stated otherwise.

Values were compared between the different groups using the Mann-Whitney *U* test.

P values were adjusted using Holm–Bonferroni method (**p* < 0.05, ***p* < 0.01).

Abbreviations: N/A, not applicable; ft3, free triiodothyronine; ft4, free thyroxine; TSH, thyroid-stimulating hormone; ATPO anti-thyroid peroxidase antibodies; ATG, anti-thyroglobulin antibodies.

Table 2
Association between neonatal thyroid parameters and clinical characteristics and among neonatal thyroid parameters.

Characteristics	FT3	FT4	TSH	ATPO	ATG	TRAb
Gestational age	0.249**	0.116*	0.016	0.052	0.047	−0.188
Birth weight	0.060	−0.015	−0.065	0.079	−0.091	−0.655
Weight percentile	−0.045	−0.068	−0.104*	0.070	0.101	−0.532
Maximum weight loss	−0.268**	−0.103*	−0.098*	0.077	0.033	0.328
Highest bilirubin value	−0.103*	−0.043	−0.019	0.013	−0.002	−0.228
FT3		0.571**	0.269**	0.030	0.065	−0.173
FT4	0.571**		0.169**	0.044	0.015	−0.203
TSH	0.269**	0.169**		−0.037	0.033	−0.320
ATPO	0.030	0.044	−0.037		0.348**	−0.111
ATG	0.065	0.015	0.033	0.348**		−0.038

Values are shown as correlation coefficients. *P* values were adjusted using Holm–Bonferroni method (**p* < 0.05, ***p* < 0.01).

TRAb was only measured in patients with maternal Graves' disease.

Abbreviations: ft3, free triiodothyronine; ft4, free thyroxine; TSH, thyroid-stimulating hormone; ATPO anti-thyroid peroxidase antibodies; ATG, anti-thyroglobulin antibodies.

entirely cleared approximately eight to nine days after birth [10]. Consequently, the signs of neonatal hyperthyroidism may develop with a latency, which is one possible reason we did not detect specific clinical or laboratory characteristics in neonates born to mothers with Graves' disease. Nevertheless, neonatal hyperthyroidism due to maternal Graves' disease requires early recognition and treatment to prevent potential morbidity or mortality. Therefore, in neonates with maternal Graves' disease, van der Kaay et al. recommends determining TRAb as soon as possible to discharge those newborns with negative antibodies from follow-up and perform thyroid function tests initially at 3 to 5 and 10 to 14 days of life to identify delayed onset of overt neonatal hyperthyroidism [6].

Remarkably, in this study, neonates from mothers with non-Graves' hyperthyroidism had a significantly lower gestational age at birth (*p* < 0.001) and lower birth weight percentiles (*p* = 0.008) compared to the control group. However, this was probably because six out of twelve neonates in this group were twins with consecutive lower GA and birth weight. There were no differences between neonates from mothers with hyperthyroidism and healthy mothers when corrected for multiple pregnancies. The high percentage of twins in this group seems to be a coincidence. Conception occurred via in vitro fertilization in only one pregnancy.

Although pregnant women with Graves' disease should receive medication to prevent maternal and fetal complications, maternal antithyroid drugs have been associated with fetal hyperthyroidism and an increased risk of congenital malformations [11]. This study detected no apparent influence of maternal medical thyroid therapy on early neonatal development, consistent with data from Millar et al. [12].

Neonatal ft3 and ft4 correlated positively with gestational age (*p* < 0.001), which can be explained by the fact that ft3 and ft4 are lower in premature infants due to their immature thyroid hormone axis, generally without elevation of serum TSH levels [13]. Interestingly, ft3 and ft4 correlated negatively with the maximum postnatal weight loss (*p* = 0.043; *p* < 0.001). Although hypothyroidism is associated with failure to thrive [14], it is difficult to distinguish whether, in our cohort, increased weight loss was a result of low thyroid hormones or due to an underlying subclinical condition leading to both mild hypothyroidism and lethargy with insufficient drinking. High ft3 values were associated with lower maximum bilirubin levels (*p* = 0.020), consistent with findings that neonatal jaundice has been associated with congenital hypothyroidism [15]. However, we detected no association between maternal thyroid dysfunction and neonatal bilirubin values. A significant positive correlation between ATPO and ATG in our study was most likely due to the coexistence of these antibodies in Hashimoto thyroiditis. None of the

antibodies correlated with measured clinical parameters. Also, no differences in laboratory thyroid parameters between the different groups were observed.

This study has some limitations. Due to the study's retrospective design, we had to rely on the accuracy of the anamnestic data regarding the maternal thyroid disorder. We did not routinely analyse maternal thyroid parameters at admission for delivery, so we could not correlate them with the neonatal parameters. Also, we did not trace the development of the infants beyond the first days of life, notably the evolution of antibody-associated neonatal thyroid dysfunction in the first postnatal weeks.

5. Conclusion

Despite an increased morbidity risk due to a maternal thyroid hormone imbalance and the transplacental exposure to maternal antibodies, most neonates born to mothers with thyroid disorders show normal postnatal development and thyroid function tests during the first days of life.

Funding sources

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

CRediT authorship contribution statement

Meike Stoltefaut: Methodology, Formal analysis, Investigation, Writing - original draft.

Glenn Malin Fröschle: Methodology, Formal analysis, Investigation, Writing - original draft.

Munif Haddad: Resources, Writing - review & editing.

Anna Perez: Visualization, Writing - review & editing.

Martin Ernst Blohm: Visualization, Writing - review & editing.

Philipp Deindl: Visualization, Writing - review & editing.

Dominique Singer: Resources, Writing - review & editing.

Chinedu Ulrich Ebenebe: Conceptualization, Methodology, Formal analysis, Writing - original draft, Supervision, Project administration.

Declaration of competing interest

None.

Acknowledgements

None.

References

- [1] N. Nathan, S.D. Sullivan, Thyroid disorders during pregnancy, *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 43 (2) (2014) 573–597.
- [2] G. Krassas, S.N. Karras, N. Pontikides, Thyroid diseases during pregnancy: a number of important issues, *Hormones (Athens)* 14 (1) (2015) 59–69.
- [3] F.S. Balucan, S.A. Morshed, T.F. Davies, Thyroid autoantibodies in pregnancy: their role, regulation and clinical relevance, *J. Thyroid. Res.* 2013 (2013), 182472.
- [4] Y.K. Chen, C.L. Lin, Y.J. Chang, F.T.F. Cheng, C.L. Peng, F.C. Sung, et al., Cancer risk in patients with Graves' disease: a nationwide cohort study, *Thyroid* 23 (7) (2013) 880–885.
- [5] J.E. Haddow, G.E. Palomaki, W.C. Allan, J.R. Williams, G.J. Knight, J. Gagnon, et al., Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child, *N. Engl. J. Med.* 341 (8) (1999) 549–555.
- [6] D.C. van der Kaay, J.D. Wasserman, M.R. Palmert, Management of neonates born to mothers with Graves' disease, *Pediatrics* 137 (4) (2016).
- [7] A.S.P. van Trotsenburg, Management of neonates born to mothers with thyroid dysfunction, and points for attention during pregnancy, *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 34 (4) (2020), 101437.
- [8] T.J. Smith, L. Hegedus, Graves' disease, *N. Engl. J. Med.* 375 (16) (2016) 1552–1565.
- [9] J. Abeillon-du Payrat, K. Chikh, N. Bossard, P. Bretones, P. Gaucherand, O. Claris, et al., Predictive value of maternal second-generation thyroid-binding inhibitory immunoglobulin assay for neonatal autoimmune hyperthyroidism, *Eur. J. Endocrinol.* 171 (4) (2014) 451–460.
- [10] A. Besancon, J. Beltrand, I. Le Gac, D. Luton, M. Polak, Management of neonates born to women with Graves' disease: a cohort study, *Eur. J. Endocrinol.* 170 (6) (2014) 855–862.
- [11] D.S. Cooper, P. Laurberg, Hyperthyroidism in pregnancy, *Lancet Diabetes Endocrinol.* 1 (3) (2013) 238–249.
- [12] L.K. Millar, D.A. Wing, A.S. Leung, P.P. Koonings, M.N. Montoro, J.H. Mestman, Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism, *Obstet. Gynecol.* 84 (6) (1994) 946–949.
- [13] F.L.R. Williams, J. Simpson, C. Delahunty, S.A. Ogston, J.J. Bongers-Schokking, N. Murphy, et al., Developmental trends in cord and postpartum serum thyroid hormones in preterm infants, *J. Clin. Endocr. Metab.* 89 (11) (2004) 5314–5320.
- [14] J. Alm, L. Hagenfeldt, A. Larsson, K. Lundberg, Incidence of congenital hypothyroidism: retrospective study of neonatal laboratory screening versus clinical symptoms as indicators leading to diagnosis, *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 289 (6453) (1984) 1171–1175.
- [15] C.F. Hinton, K.B. Harris, L. Borgfeld, M. Drummond-Borg, R. Eaton, F. Lorey, et al., Trends in incidence rates of congenital hypothyroidism related to select demographic factors: data from the United States, California, Massachusetts, New York, and Texas, *Pediatrics* 125 (Suppl 2) (2010) S37–S47.

2. Darstellung der Publikation

2.1. Einordnung in den Kontext

2.1.1. Einführung

Seit etwa 20 Jahren wird bei im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf zur Welt gekommenen Neugeborenen, deren Müttern eine Schilddrüsenerkrankung haben, neben der Bestimmung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) im Rahmen des Neugeborenen Screenings eine Messung der freien Schilddrüsenhormone und zum Teil je nach maternaler Erkrankung der schilddrüsen-spezifischen Antikörper durchgeführt. Eine klinische Konsequenz ergibt sich daraus jedoch nur selten. In einigen Fällen erfolgt die Empfehlung einer ambulanten laborchemischen Kontrolle im Verlauf.

Von einer Schilddrüsenerkrankung sind etwa 3 – 4 % der Frauen im gebärfähigen Alter betroffen (Nathan und Sullivan 2014). Die maternale Schilddrüsenfunktion ist für das Ungeborene wichtig, da in der frühen Schwangerschaft noch keine fetalen thyreoidale Hormone produziert werden (Lee und Pearce 2022). Der Fetus ist also auf den plazentaren Transport der mütterlichen Hormone angewiesen.

2.1.2. Hypothyreose

Unter einer Hypothyreose wird ein Mangel an Schilddrüsenhormonen verstanden (Lee und Pearce 2022, Pilz et al. 2020). Innerhalb der europäischen Bevölkerung ist dieser bei etwa 5 % der Menschen nachweisbar, darunter vor allem Frauen, insbesondere jene im gebärfähigen Alter, und ältere Menschen. In nicht von Iodmangel betroffenen Regionen stellt die Hashimoto Thyreoiditis die häufigste Ursache einer hypothyreoten Stoffwechsellage dar (Lee und Pearce 2022). Mit dieser Erkrankung gehen plazentagängige Thyreoglobulin-Antikörper (ATG) und Thyreoperoxidase-Antikörper (ATPO) einher (Krassas et al. 2015). Jedoch ist der Effekt auf den Fetus bisher unklar (Krassas et al. 2015, Balucan et al. 2013). Gelegentlich lassen sich auch TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) nachweisen, welche zu einer vorübergehenden kongenitalen Hypothyreose führen können (Chen et al. 2013). Seltener Ursachen einer Hypothyreose sind der Zustand nach Schilddrüsenoperationen bzw. Radioiodtherapie, eine Postpartum-Thyreoiditis oder eine Thyreoiditis de Quervain (Pilz et al. 2020). In unserer Studie stellt die Gruppe von Neugeborenen von Müttern mit einer Hashimoto Thyreoiditis erwartungsgemäß den größten Anteil dar (n=314). Eine weitere Aufschlüsselung der übrigen 171 Fälle, wurde aus Mangel an anamnestischen Informationen nicht durchgeführt.

2.1.2.1. Hypothyreose in der Schwangerschaft

Eine Hypothyreose tritt etwa in 2,5 – 4 % aller Schwangerschaften auf (Lee und Pearce 2022, Nathan und Sullivan 2014). In mehreren Studien wird eine maternale Hypothyreose mit einer erhöhten Rate an hypertensiven Erkrankungen (Eklampsie und Präeklampsie), einer Plazentalösung, postpartalen Blutungen oder einem Gestationsdiabetes assoziiert (Davis et al. 1988, Leung et al. 1993, Männistö et al. 2013). Hieraus ergeben sich potenzielle Konsequenzen für das Neugeborene wie Frühgeburtlichkeit, niedrigeres Geburtsgewicht und ggf. postnatal notwendige intensivmedizinische Betreuung. Weiterhin werden vergleichsweise mehr Kaiserschnitte durchgeführt.

2.1.2.2. Hypothyreose bei Neugeborenen

Schilddrüsenhormone sind unabdingbar für eine normale Hirnentwicklung, da sie beispielsweise an der neuronalen Migration oder an der Myelinisierung beteiligt sind (Howdeshell 2002, Bernal et al. 2003). Damit einhergehend haben Kinder von Müttern mit einer hypothyreoter Stoffwechsellaage schlechtere Ergebnisse in kognitiven Untersuchungen (Haddow et al. 1999). Darüber hinaus wird ein erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen des Kreislaufsystems beschrieben.

2.1.3. Hyperthyreose

Morbus Basedow ist der häufigste Grund für eine Hyperthyreose, also einen Überschuss an Schilddrüsenhormonen (Krassas et al. 2015, van der Kay et al. 2016, van Trotsenburg 2020). Das Lebenszeit-Risiko beträgt 3 % für Frauen und die Prävalenz in der Schwangerschaft liegt bei 0,1 - 2,7%. In den meisten Fällen sind zirkulierende TRAK verantwortlich für eine autoimmun getriggerte Entzündung der Schilddrüse (van der Kaay et al. 2016). Die genannten Antikörper haben in der Mehrzahl der Fälle einen stimulierenden Charakter, können aber auch blockierend wirken. Diese verschiedenen Wirkungen können sich auch auf die Schilddrüse des Feten entfalten, wodurch es sowohl zu einer Hyperthyreose durch stimulierende Antikörper als auch zu einer Hypothyreose durch blockierende Antikörper kommen kann (van der Kaay et al. 2016, Matsuura et al. 1997, Besancon et al. 2014). Seltener Ursachen für eine hyperthyreote Stoffwechsellaage sind beispielsweise eine funktionelle Autonomie der Schilddrüse, ein metastatisches Schilddrüsenkarzinom oder ein TSH-produzierender hypophysärer Tumor (Braun et al. 2018). Wir untersuchten insgesamt 54 Fälle mit maternaler Hyperthyreose, davon waren 42 auf Morbus Basedow zurückzuführen.

2.1.3.1. Hyperthyreose in der Schwangerschaft

Etwa 0,4 - 2,4 % aller Schwangeren sind von einer Hyperthyreose betroffen (Lee and Pearce 2022, Smith und Hegedus 2016, van Trotsenburg 2020). Neben den bereits genannten Ursachen einer Hyperthyreose wird die thyreoidale Hormonproduktion durch das Schwangerschaftshormon Beta Humanes Choriongonadotropin positiv beeinflusst (Hershman 2008). Schwangere Frauen mit einer Hyperthyreose besitzen ein erhöhtes Fehlgeburtsrisiko (Azizi und Amouzegar 2011). Die Einnahme thyreostatischer Medikamente kann unter Umständen einen teratogenen Effekt auf den Fetus haben (Lee und Pearce 2021).

2.1.3.2. Hyperthyreose bei Neugeborenen

Als klinische Symptome einer neonatalen Hyperthyreose werden beispielsweise ein niedriges Geburtsgewicht, ein Kropf, periorbitale Ödeme, Temperaturregulationsstörungen im Sinne einer Hyperthermie, Diarrhoe, Fütterungsprobleme, mangelnde Gewichtszunahme, Tachykardie, Herzfehler, erhöhter Blutdruck, Hepatosplenomegalie, Cholestase und Thrombozytopenie beschrieben (van der Kaay et al. 2016).

2.1.4. TSH-Bestimmung im Neugeborenenenscreening

Nach Einwilligung durch die Eltern wird bei jedem Neugeborenen in Deutschland das sogenannten Neugeborenenenscreening durchgeführt (Lindner et al. 2005). Dazu wird im Regelfall zwischen der 49. und 72. Lebensstunde eine Blutprobe auf einer Trockenblutkarte abgenommen. Unter anderem erfolgt die Bestimmung des TSH-Werts, um eine Hypothyreose rechtzeitig diagnostizieren und behandeln zu können. Eine nicht behandelte hypothyreote Stoffwechsellaage äußert sich bereits nach drei

bis sechs Lebensmonaten durch eine schwerwiegende geistige und körperliche Entwicklungsverzögerung, dessen Auftreten durch einen zeitnahen Therapiebeginn vollständig verhindert werden kann (Nennstiel et al. 2022). Jedoch werden nur primäre Hypothyreosen also jene, die auf eine mangelnde Hormonsynthese auf Schilddrüsenebene zurückzuführen sind, detektiert (Lindner et al. 2005). Zu beachten ist, dass eine maternale Einnahme von Thyreostatika zu einem falsch positiven, also einem fälschlicherweise als erhöht angegebenen TSH-Wert führen kann. Bei einem Verdacht auf eine Hypothyreose sollte entweder eine Kontrolle per Trockenblutkarte oder die laborchemische Messung von TSH und freiem Thyroxin (fT4) erfolgen (Nennstiel et al. 2022). Bei einer TSH-Konzentration von $> 50\text{mU/l}$ im Screening sollte bei Reifgeborenen unmittelbar nach Entnahme der Serumproben eine Hormonsubstitution eingeleitet werden.

2.1.5. Empfehlungen der Leitlinie „Diagnostik bei Neugeborenen von Müttern mit Schilddrüsenfunktionsstörung“

Die folgenden Ausführungen sind der aktuell gültigen Leitlinie „Diagnostik bei Neugeborenen von Müttern mit Schilddrüsenfunktionsstörungen“ der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e.V. entnommen.

Die Leitlinie macht die empfohlenen diagnostischen Untersuchungen von der mütterlichen Schilddrüsenmedikation abhängig.

Der alleinige Nachweis von ATG oder ATPO bzw. das Vorliegen einer latenten Hypothyreose ohne Antikörper-Nachweis soll keine über das

Neugeborenencreening hinausgehende Schilddrüsendiagnostik nach sich ziehen.

Die Entstehung einer Schilddrüsenüberfunktion beim Neugeborenen von Müttern mit Morbus Basedow ist vom Vorliegen der TRAK abhängig. Das Fehlen stimulierender Antikörper bei der Mutter schließt die Entwicklung einer Hyperthyreose beim Kind aus (Abeillon-du Payrat et al. 2014, Besancon et al. 2014, van der Kaay et al. 2016, de Grott et al. 2012). Daraus wird die Empfehlung abgeleitet, dass bei fehlendem mütterlichem TRAK-Nachweis keine weitere spezifische Diagnostik des Neugeborenen notwendig ist. Andernfalls sollte eine Überprüfung der Schilddrüsenfunktion am dritten bis fünften Lebenstag, zehnten bis 14. Lebenstag, am 28. Lebenstag sowie im Alter von zwei bis drei Monaten erfolgen (van der Kaay et al. 2016). Erfolgt eine thyreostatische Behandlung der Mutter aufgrund eines heißen Schilddrüsenknotens, sollte in jedem Fall nach der Geburt eine umfassende Schilddrüsendiagnostik durchgeführt werden.

2.2. Beschreibung der Studie

2.2.1. Fragestellung

Mit dieser Studie sollte ein möglicher Zusammenhang zwischen einer mütterlichen Schilddrüsenerkrankung und der neonatalen Schilddrüsenfunktion sowie der frühen postnatalen klinischen Entwicklung untersucht werden.

2.2.2. Material und Methoden

STUDIENDESIGN UND PROBANDEN:

In unsere Studie wurden Neugeborene, die zwischen Januar 2010 und Mai 2020 im Perinatalzentrum im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf zur Welt gekommen sind, eingeschlossen. In der Regel erfolgt bei allen Neugeborenen von Müttern mit einer Schilddrüsenerkrankung die laborchemische Bestimmung der Schilddrüsenhormone und ggf. darüber hinaus die Messung von entsprechenden Antikörpertitern. Abhängig von der maternalen Schilddrüsenfunktion wurden vier

Untersuchungsgruppen gebildet (Hashimoto Thyreoiditis, anderweitige Hypothyreose, Morbus Basedow, anderweitige Hyperthyreose). Die Kontrollgruppe wurde aus Neugeborenen gebildet, bei dessen Müttern anamnestisch keine Schilddrüsenerkrankung bekannt war. Neben Frühgeborenen wurden Neugeborene, die intensivmedizinisch behandelt werden mussten oder, die eine Chromosomenaberration aufwiesen, ausgeschlossen.

Die zur Analyse herangezogenen Daten wurden aus der digitalen Patientenakte (Soarian, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) entnommen. Wir erhoben als demographische Daten der Neugeborenen das Geburtsgewicht, das Gestationsalter und den maximalen postnatalen Gewichtsverlust. Alle Kinder, die in die Studie eingeschlossen wurden, erhielten eine Messung des TSH-Werts im Rahmen des Neugeborenen Screenings sowie mindestens eine Messung des Bilirubinwerts. Abgesehen von der Kontrollgruppe erfolgte bei allen Neugeborenen eine Bestimmung der Schilddrüsenhormone in Form von freiem Trijodthyronin (fT3) und freiem Thyroxin (fT4). Weiterhin griffen wir auf die vorhandenen Messungen der Antikörper gegen Thyreoperoxidase, Thyreoglobulin und TSH-Rezeptoren zurück. Letztere wurden lediglich bei Neugeborenen von Müttern mit Morbus Basedow gemessen. Neben der maternalen Schilddrüsenerkrankung wurde auch die entsprechende Medikation in die Datenbank aufgenommen. Eine routinemäßige laborchemische Untersuchung der maternalen Schilddrüsenfunktion erfolgte nicht. Das Studienprotokoll wurde durch die zuständige lokale Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg geprüft.

LABORVERFAHREN:

Die Probenabnahme für die Messung der Schilddrüsenhormonachse erfolgte gleichzeitig mit der Blutentnahme für das Neugeborenen Screening nach Vollendung der 36. Lebensstunde. Die thyreoidalen Hormone und die Antikörper wurden mit den bereits etablierten Labormethoden gemessen. Für den TSH-Wert wurde zusätzlich auf die Messung im Rahmen des Neugeborenen Screenings mittels Trockenblutkarte zurückgegriffen. Die Messung der Bilirubin-Werte erfolgte durch ein Point-of-Care-Gerät.

STATISTISCHE ANALYSEVERFAHREN:

Die statistischen Auswertungen wurden mit SPSS Version 27 SPSS (IBM, NY, USA) durchgeführt. Die demographischen Daten und die Laborwerte wurden als Mittelwert mit Standardabweichungen dargestellt. Den Zusammenhang zwischen Schilddrüsenparametern und demographischen Daten der Neugeborenen bzw. vorhandenen mütterlicher Schilddrüsenwerten untersuchten wir mit dem nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test. Für die Korrelation zwischen kontinuierlichen Variablen zogen wir den Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten hinzu. Ein zweizeitiger p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant definiert. Mittels Holm-Bonferroni-Methode erfolgte ein Angleich der statistischen Interferenz bei Mehrfachvergleichen.

2.2.3. Ergebnisse

Während des Beobachtungszeitraums konnten 553 Neugeborene identifiziert werden, bei deren Müttern eine Schilddrüsenerkrankung bekannt war. Davon konnten 14 Neugeborene aufgrund unvollständiger Datensätze oder vorliegender Ausschlusskriterien nicht in die Untersuchung aufgenommen werden. Letztlich wurden 314 Neugeborene von Müttern mit einer Hashimoto-Thyreoiditis, 171 Neugeborene von Müttern mit einer anderweitigen Hypothyreose, 42 Neugeborene von Müttern mit einem Morbus Basedow und 12 Neugeborene von Müttern mit einer anderweitigen Hyperthyreose eingeschlossen. Die Kontrollgruppe bestand aus 190 Neugeborenen bei deren Müttern zum Zeitpunkt der Geburt keine Schilddrüsenerkrankung bekannt war.

In Tabelle 1 sind die demographischen Daten sowie die Laborwerte der Neugeborenen und die maternale medikamentöse Schilddrüsenherapie dargestellt.

Tabelle 1: Neonatale demographische Daten und Schilddrüsenparameter je nach maternaler Schilddrüsenerkrankung

Characteristics	Control n = 190	Hashimoto's thyroiditis n = 314	Hypothyroidism n = 171	Graves' disease n = 42	Hyperthyroidism n = 12
Demographics					
Gestational age, weeks	39.6 (1.3)	39.3 (1.3)	39.4 (1.4)	39.4 (1.4)	38.0 (0.7)**
Birth weight, g	3452 (430)	3378 (512)	3405 (483)	3386 (546)	2803 (413)**
Weight percentile, %	49.7 (26.9)	47 (29)	47 (29)	47 (32)	23 (24)**
Maximal weight loss, %	7.0 (2.2)	7.2 (2.2)	6.9 (2.3)	6.7 (2.5)	6.8 (2.4)
Laboratory values					
Highest total bilirubin, mg/dl	8.7 (4.4)	8.3 (4.0)	8.3 (4.4)	7.5 (4.6)	8.1 (2.6)
TSH, μ U/l	3.1 (1.6)	3.1 (1.6)	3.1 (1.6)	2.8 (2.3)	3.8 (2.9)
fT3, pmol/l	N/A	6.1 (1.8)	5.8 (1.7)	6.7 (2.6)	5.5 (1.3)
fT4, pmol/l	N/A	40.0 (8.7)	37.7 (7.0)	40.3 (11.2)	44.8 (9.0)
ATPO, kU/l	N/A	480 (904)	366 (581)	226 (338)	360 (578)
ATG, kU/l	N/A	43.0 (46.3)	43.3 (62.8)	35.0 (57.9)	17.6 (4.5)
TRAb, U/l	N/A	N/A	N/A	5.0 (11.3)	N/A
Maternal thyroid medication, n (%)					
Levothyroxine	0	247 (78.7)	128 (75.3)	17 (40.5)	0
Carbimazole	0	0	0	5 (11.9)	4 (33.3)
Methimazole	0	0	0	3 (7.1)	1 (8.3)
Propylthiouracil	0	0	0	4 (9.5)	1 (8.3)
None	190 (100.0)	67 (21.3)	42 (24.7)	13 (31.0)	6 (50.0)

Values are shown as mean and (SD) unless stated otherwise.

Values were compared between the different groups using the Mann-Whitney *U* test.

P values were adjusted using Holm-Bonferroni method (**p* < 0.05, ***p* < 0.01).

Abbreviations: N/A, not applicable; fT3, free triiodothyronine; fT4, free thyroxine; TSH, thyroid-stimulating hormone; ATPO anti-thyroid peroxidase antibodies; ATG, anti-thyroglobulin antibodies.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe ergab sich ein signifikanter Unterschied in der Gruppe von Neugeborenen von Müttern mit einer Hyperthyreose, die nicht auf Morbus Basedow zurückzuführen ist, hinsichtlich der Parameter Gestationsalter (*p* < 0,001), Geburtsgewicht (*p* < 0,001) und Gewichtsperzentile (*p* = 0,008). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Laborwerten der einzelnen Gruppen stellte sich nicht dar. Abhängig von der Schilddrüsenerkrankung nahmen 50 - 79% der Mütter eine entsprechende medikamentöse Therapie ein.

Tabelle 2 bildet den Zusammenhang zwischen den neonatalen Laborparametern und den klinischen bzw. laborchemischen Befunden ab. Die kindlichen freien Schilddrüsenhormone fT3 und fT4 korrelieren positiv mit dem Gestationsalter (*p* < 0,001; *p* < 0,001) und negativ mit dem postnatalen Gewichtsverlust (*p* = 0,043; *p* < 0,001). Weiterhin waren hohe fT3-Werte mit einem niedrigen Bilirubin-Wert assoziiert (*p* = 0,020). Der TSH-Wert der Neugeborenen korrelierte negativ mit der Gewichtsperzentile (*p* = 0,026) und dem postnatalen Gewichtsverlust (*p* = 0,009). Im Hinblick auf die TRAK-Konzentration bei Kindern von Müttern mit einem Morbus Basedow fand sich keine Korrelation bezogen auf die klinischen oder laborchemischen Parameter.

Tabelle 2: Assoziation zwischen neonatalen Schilddrüsenparametern und klinischen bzw. laborchemischen Befunden

Characteristics	FT3	FT4	TSH	ATPO	ATG	TRAb
Gestational age	0.249**	0.116*	0.016	0.052	0.047	-0.188
Birth weight	0.060	-0.015	-0.065	0.079	0.091	-0.655
Weight percentile	-0.045	-0.068	-0.104*	0.070	0.101	-0.532
Maximum weight loss	-0.268**	-0.103*	-0.098*	0.077	0.033	0.328
Highest bilirubin value	-0.103*	-0.043	-0.019	0.013	-0.002	-0.228
FT3		0.571**	0.269**	0.030	0.065	-0.173
FT4	0.571**		0.169**	0.044	0.015	-0.203
TSH	0.269**	0.169**		-0.037	0.033	-0.320
ATPO	0.030	0.044	-0.037		0.348**	-0.111
ATG	0.065	0.015	0.033	0.348**		-0.038

Values are shown as correlation coefficients. P values were adjusted using Holm-Bonferroni method (*p < 0.05, **p < 0.01).

TRAb was only measured in patients with maternal Graves' disease.

Abbreviations: FT3, free triiodothyronine; FT4, free thyroxine; TSH, thyroid-stimulating hormone; ATPO anti-thyroid peroxidase antibodies; ATG, anti-thyroglobulin antibodies.

2.2.4. Diskussion

Im Laufe einer Schwangerschaft finden mehrere physiologische Anpassungen der Schilddrüsenfunktion statt (Lee und Pearce 2022). Mütterliche Schilddrüsenerkrankungen können zu Schwangerschaftskomplikationen wie Hypertonie, Plazentalösung und einem erhöhten Fehlgeburtsrisiko führen (Azizi und Amouzegar 2011, Davis et al. 1988, Leung et al. 1993, Männistö et al. 2013). Darüber hinaus kann durch die thyreoidale Stoffwechsellage der Mutter die Entwicklung des Kindes beeinflusst werden (Haddow et al. 1999, van der Kaay et al. 2016).

In unserer Studie haben wir die postnatale Entwicklung von Kindern, deren Mütter eine Schilddrüsendysfunktion haben, und von Kindern dahingehend gesunder Mütter miteinander verglichen.

Etwa 2,5 % der Schwangeren weisen eine Hypothyreose auf, wobei die Hashimoto Thyreoiditis mit den positiven Antikörpern ATG und ATPO die häufigste Ursache ist (Nathan und Sullivan 2014). TSH-Rezeptor-Antikörper können auch bei der Hashimoto Thyreoiditis positiv sein, sind jedoch beim Morbus Basedow deutlich häufiger nachzuweisen (Balucan et al. 2013). Die genannten Antikörper gelten als Surrogatmarker für einen entzündlichen Prozess. Pathophysiologische Aussagen können nicht abgeleitet werden. Wir konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen demographischen, klinischen und laborchemischen Daten zwischen Neugeborenen von Müttern mit hypothyreoter Stoffwechsellage und Neugeborenen von Müttern ohne Schilddrüsenerkrankung zeigen.

Etwa 0,4 - 1,7 % der Schwangeren haben eine bekannte Hyperthyreose (Smith und Hegedus 2016, van Trotsenburg 2020). Die meisten dieser Fälle sind ursächlich auf Morbus Basedow zurückzuführen. Die Wahrscheinlichkeit einer kindlichen Hyperthyreose korreliert mit der Konzentration der mütterlichen TSH-Rezeptor-Antikörper (Abeillon-du Payrat et al. 2014). Diese beschriebene Korrelation konnten wir in unseren Untersuchungen nicht nachweisen.

Typische Symptome einer Hyperthyreose bei Neugeborenen sind insuffiziente Gewichtszunahme, Diarrhöe, Hyperthermie, Tachykardie und Kropf (van der Kaay et al. 2016). Vor der Geburt werden thyreostatische Medikamente, die die Mutter einnimmt, über die Plazenta auf das Kind übertragen und beeinflussen die kindliche Schilddrüsenfunktion für die ersten acht bis zehn Lebensstage (Besancon et al. 2014). Dies könnte ursächlich dafür sein, dass wir in unserer Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den Kindern von Müttern mit Morbus Basedow feststellen konnten. Dennoch erfordert eine kindliche hyperthyreote

Stoffwechsellage eine schnelle Diagnose und eine entsprechende Behandlung, um dadurch bedingte Folgen zu verhindern. Deshalb empfiehlt van der Kaay et al. die Bestimmung der TSH-Rezeptor-Antikörper bei allen Kindern von Müttern mit Morbus Basedow. Bei jenen mit positiven Antikörpernachweis sollte zwischen dem dritten und fünften Lebenstag sowie zwischen dem zehnten und 14. Lebenstag eine Messung der Schilddrüsenhormone erfolgen, um rechtzeitig auf eine hyperthyreote Stoffwechsellage reagieren zu können (van der Kaay et al. 2016).

Wir konnten bei Neugeborenen von Müttern, die an einer nicht durch Morbus Basedow bedingten Hyperthyreose erkrankt waren, ein signifikant geringeres Gestationsalter ($p > 0,001$) sowie eine niedrigere Gewichtsperzentile ($p = 0,008$) nachweisen. Hier muss jedoch beachtet werden, dass die gesamte Gruppe lediglich aus zwölf Neugeborenen bestand und darunter drei Zwillingspärchen waren, wodurch das geringere Gestationsalter und niedrigere Geburtsgewicht möglicherweise erklärbar werden. Nach entsprechender Korrektur dieses Faktors ergab sich kein signifikanter Unterschied. Der hohe Anteil von Zwillingsschwangerschaften in dieser Gruppe scheint eine Koinzidenz zu sein. Lediglich eine Schwangerschaft ist durch In-vitro-Fertilisation entstanden.

Obwohl schwangere Frauen mit Morbus Basedow eine entsprechende medikamentöse Therapie erhalten sollten, um das Risiko für maternale und fetale Komplikationen zu reduzieren, sind thyreostatische Medikamente mit einer fetalen Hyperthyreose und einem erhöhten Risiko für angeborene Fehlbildungen assoziiert (Cooper und Laurberg 2013). Unsere Studie zeigte, wie Untersuchungen von Millar et al., keinen signifikanten Einfluss einer solchen Therapie auf die Entwicklung der Neugeborenen.

Die Konzentration der freien Schilddrüsenhormone korrelierten in unseren Untersuchungen positiv mit dem Gestationsalter ($p < 0,001$). Dies kann auf die Annahme zurückgeführt werden, dass bei Frühgeborenen die Schilddrüsenhormonachse noch nicht voll funktionsfähig ist. Üblicherweise zeigt sich in diesem Fall kein relevanter TSH-Anstieg, wie er bei einer manifesten Hypothyreose zu erwarten wäre (Williams et al. 2004).

Zudem konnten wir einen negativen Zusammenhang zwischen den freien Schilddrüsenhormonen fT3 bzw. fT4 und dem maximalen postnatalen Gewichtsverlust zeigen ($p = 0,043$; $p > 0,001$). Eine hypothyreote Stoffwechsellage ist mit einem mangelnden Gedeihen assoziiert (Alm et al. 1984). Letztlich bleibt jedoch offen, ob der Gewichtsverlust als direkte Folge des Mangels an Schilddrüsenhormonen zu verstehen ist oder, ob der diskrete Hormonmangel eine verminderte Wachheit und damit ein schlechteres Trinkverhalten bedingt.

Die höheren Bilirubin-Werte bei höheren fT3-Spiegeln weisen darauf hin, dass eine angeborene Hypothyreose das Risiko für eine Neugeborenen-Hyperbilirubinämie erhöht (Hinton et al. 2010). Dennoch konnten wir keine Assoziation zwischen der mütterlichen Schilddrüsendysfunktion und den Bilirubinspiegeln des Neugeborenen abbilden. Eine signifikante positive Korrelation zwischen den Antikörpern ATPO und ATG ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass beide Antikörper mit einer Hashimoto Thyreoiditis assoziiert sind. Für keinen der Antikörper konnte ein Zusammenhang mit klinischen Parametern gezeigt werden. Zwischen den verschiedenen Gruppen ergaben sich keine Unterschiede im Hinblick auf die analysierten Schilddrüsenparameter.

Die von Davis et al., Leung et al. und Männistö et al. beschriebenen möglichen Folgen einer maternalen Hypothyreose konnten durch unsere Daten nicht bestätigt werden. Jedoch ist denkbar, dass durch eventuell aufgetretene Schwangerschaftskomplikationen wie Eklampsie oder Plazentalösung beispielsweise

eine Frühgeburtlichkeit bestand, die eine intensivmedizinische Behandlung notwendig machte, wodurch diese Fälle unserer Untersuchung aufgrund den Ausschlusskriterien möglicherweise entgangen sind.

Die unter Anderem von van der Kaay et al. dargelegten Symptome im Zusammenhang mit einer neonatalen Hyperthyreose wie ein niedrigeres Geburtsgewicht oder eine mangelnde Gewichtszunahme konnten in unseren Untersuchungen nicht nachvollzogen werden.

Unsere Studie weist einige Limitationen auf. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns mussten wir uns auf die anamnestischen Daten hinsichtlich der mütterlichen Schilddrüsenerkrankung verlassen. Weiterhin wurden die maternalen Schilddrüsenparameter nicht routinemäßig bestimmt, sodass diese nicht mit den untersuchten Kriterien der Neugeborenen korreliert werden konnten. Außerdem ist unser Beobachtungszeitraum der Neugeborenen sehr kurz, sodass wir möglicherweise Entwicklungsunterschiede z.B. im Zusammenhang mit einer Antikörper-assoziierten Schilddrüsendysfunktion verpasst haben.

2.2.5. Fazit

Trotz des erhöhten Morbiditätsrisikos bei bestehender maternaler Schilddrüsenerkrankung und der Möglichkeit der plazentaren Übertragung von mütterlichen Antikörpern auf das ungeborene Kind, zeigten die meisten Neugeborenen in den ersten Lebenstagen eine unauffällige postnatale Entwicklung und laborchemisch eine normale Schilddrüsenfunktion.

2.3. Literaturverzeichnis

Abeillon-du Payrat J, Chikh K, Bossard N, Bretones P, Gaucherand P, Claris O, Charrié A, Raverot V, Orgiazzi J, Borson-Chazot F, Bournaud C (2014) Predictive value of maternal second-generation thyroid-binding inhibitory immunoglobulin assay for neonatal autoimmune hyperthyroidism. *Eur. J. Endocrinol.* 171 (4): 451–460.

Alm J, Hagenfeld L, Larsson A, Lundberg K (1984) Incidence of congenital hypothyroidism: retrospective study of neonatal laboratory screening versus clinical symptoms as indicators leading to diagnosis. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. 289 (6453): 1171–1175.

Azizi F, Amouzegar A (2011) Management of hyperthyroidism during pregnancy and lactation. *Eur J Endocrinol.* 164: 871–876.

Balucan FS, Morshed SA, Davies TF (2013) Thyroid autoantibodies in pregnancy: their role, regulation and clinical relevance. *J. Thyroid. Res.* 2013: 182472.

Bernal J, Guadaño-Ferraz A, Morte B (2003) Perspectives in the study of thyroid hormone action on brain development and function. *Thyroid.* 13: 1005–1012.

Besancon A, Beltrand J, Le Gab I, Luton D, Polak M (2014) Management of neonates born to women with graves' disease: A cohort study. *Eur J Endocrinol.* 170(6): 855-862.

Chen YK, Lin CL, Chang YJ, Cheng FTF, Peng CL, Sung FC, Cheng YH, Kao CH (2013) Cancer risk in patients with Graves' disease: a nationwide cohort study. *Thyroid.* 23 (7): 880-885.

Cooper DS, Laurberg P (2013) Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 1 (3): 238–249.

Davis LE, Leveno KJ, Cunningham FG (1988) Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 72: 108–112.

Gohlke B, von Ahsen N, Bettendorf M, Brack C, Jörgens M, Korsch E, Kratzsch J, Krude H, Liesenkötter KP, Orlikowsky T, Plamper M, Völkl T, Wöfle J, Wosniack K (2018) Diagnostik bei Neugeborenen von Müttern mit Schilddrüsenfunktionsstörungen (Langversion). Berlin. [Online im Internet.] URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-024I_S2k_Diagnostik-bei-Neugeborenen-von-Muettern-mit-Schilddruesenfunktionsstoerungen_2019-02.pdf [Stand: 15.08.2022, 11:48].

Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchel ML, Hermos RJ, Waisbren SE, FAix JD, Klein RZ (1999) Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N. Engl. J. Med.* 341 (8): 549–555.

Hershman JM (2008) The Role of Human Chorionic Gonadotropin as a Thyroid Stimulator in Normal Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 93 (9): 3305–3306.

Hinton CF, Harris KB, Borgfeld L, Drummond-Borg M, Eaton R, Lorey F, Therrell BL, Wallace J, Pass KA (2010) Trends in incidence rates of congenital hypothyroidism related to select demographic factors: data from the United States, California, Massachusetts, New York, and Texas. *Pediatrics*. 125 (Suppl 2): S37–S47.

Howdeshell KL (2002) A model of the development of the brain as a construct of the thyroid system. *Environ. Health Perspect.* 110: 337–348.

Krassas G, Karras SN, Pontikides N (2015) Thyroid diseases during pregnancy: a number of important issues. *Hormones (Athens)*. 14(1): 59-69.

Lee SY, Pearce EN (2021) Testing, Monitoring, and Treatment of Thyroid Dysfunction in Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.*106(3): 883-892.

Lee SY, Pearce EN (2022) Assessment and treatment of thyroid disorders in pregnancy and the postpartum period. *Nat Rev Endocrinol.*18: 158-171.

Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH (1993) Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet. Gynecol.* 81: 349–353.

Lindner M, Bettendorf M Hoffmann GF (2005) Fachinformation Neugeborenencreening. Heidelberg. [Online im Internet.] URL: https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/medienzentrum/Vorlagen/downloads/Arbeitsproben/060125K_IN_BR_SF_NeugeborenencreeningWeb.pdf [Stand: 15.08.2022, 10:30].

Männistö T, Mendola P, Grewal J, Xie Y, Chen Z, Laughon SK (2013) Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98: 2725–2733.

Matsuura N, Harada S, Ohyama Y, Shibayama K, Fukushi M, Ishikawa N, Yuri K, Nakanishi M, Yokota Y, Kazahari K, Oguchi H (1997) The mechanisms of transient hypothyroxinemia in infants born to mothers with Graves' disease. *Ped Re.* 42(2): 214–8.

Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH (1994) Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet. Gynecol.* 84 (6): 946–949.

Nathan N und Sullivan SD (2014) Thyroid disorders during pregnancy. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 43 (2): 573–597.

Nennstiel U, Genzel-Boroviczény O, Odenwald B, Ensenaer R, Rossi R, Hoffmann GF, Schäfer-Graf U, Blankenstein O, Streffing J, Hammermann J, Sommerburg O, Schara-Schmid U, Müller-Felber W, Lobitz S, Speckmann C, Hauck F, Lawrenz B (2022) Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen, Endokrinopathien, schwere kombinierte Immundefekte (SCID), Sichelzellerkrankheit, 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) und Mukoviszidose. [Online im Internet.] URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-012I_S2k_Neugeborenencreening_2022-02_01.pdf [Stand: 15.08.2022, 12:07].

Pilz S, Theiler-Schwetz V, Malle O, Steinberger E, Trummer C (2020) Hypothyreose: Guidelines, neue Erkenntnisse und klinische Praxis. *J. Klin. Endokrinol. Stoffw.* 13: 88–95.

Smith TJ, Hegedus L (2016) Graves' disease. *N. Engl. J. Med.* 375 (16): 1552–1565.

Van der Kaay DC, Wassermann JD, Palmert MR (2016) Management of neonates born to mothers with Graves' disease. *Pediatrics.* 137 (4).

Van Trotsenburg ASP (2020) Management of neonates born to mothers with thyroid dysfunction, and points for attention during pregnancy. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 34 (4): 101437.

Williams FLR, Simpson J, Delahunty C, Ogston SA, Bongers-Schokking JJ, Murphy N van Toor H, Wu SY, Visser TJ, Hume R (2004) Developmental trends in cord and postpartum serum thyroid hormones in preterm infants. *J. Clin. Endocr. Metab.* 89 (11): 5314–5320.

3. Zusammenfassung

Abstract (deutsch)

HINTERGRUND: Störungen der Schilddrüsenfunktion treten während der Schwangerschaft vergleichsweise häufig auf. Sie können zu geburtshilflichen Komplikationen führen und die fetale Entwicklung erheblich beeinflussen.

ZIELE: Unser Ziel war es, die postnatalen klinischen und laborchemischen Merkmale von Säuglingen, die von Müttern mit einer Schilddrüsenerkrankung geboren wurden, in den ersten Lebenstagen zu evaluieren.

STUDIENDESIGN UND PROBANDEN: Wir führten eine retrospektive monozentrische Studie mit Neugeborenen von Müttern mit unterschiedlichen Schilddrüsenerkrankungen durch, die zwischen Januar 2010 und Mai 2020 geboren wurden. Die Laborparameter und die klinischen Befunde der Neugeborenen wurden analysiert.

ERGEBNISSE: Wir schlossen 314 Neugeborene von Müttern mit Hashimoto-Thyreoiditis, 171 mit anderweitiger Hypothyreose, 42 mit Morbus Basedow, 12 mit anderweitiger Hyperthyreose und 190 Neugeborene von Müttern ohne Schilddrüsenfunktionsstörung ein. Es konnten keine Unterschiede zwischen demographischen, klinischen und laborchemischen Daten zwischen Neugeborenen von Müttern mit einer Schilddrüsenerkrankung und ohne eine Schilddrüsenerkrankung beobachtet werden. FT3 und fT4 korrelierten positiv mit dem Gestationsalter ($p < 0,001$; $p < 0,001$) und negativ mit dem maximalen postnatalen Gewichtsverlust ($p = 0,043$; $p < 0,001$). Hohe fT3-Werte waren mit niedrigeren maximalen Bilirubinwerten assoziiert ($p = 0,020$).

SCHLUSSFOLGERUNG: Trotz eines erhöhten Morbiditätsrisikos aufgrund der transplazentaren Exposition gegenüber mütterlichen Antikörpern weisen die meisten Neugeborenen von Müttern mit Schilddrüsenerkrankungen in den ersten Lebenstagen eine unauffällige postnatale Entwicklung und eine physiologische laborchemische Schilddrüsenfunktion auf.

Abstract (englisch)

BACKGROUND: Thyroid dysfunction during pregnancy is relatively common and can cause obstetric complications and significantly influence fetal development.

AIMS: We aimed to evaluate postnatal clinical and laboratory characteristics in the first days of life in infants born to mothers with a thyroid disorder.

STUDY DESIGN AND SUBJECTS: We conducted a retrospective single-center study with neonates born between January 2010 and May 2020. Early laboratory parameters and clinical findings in neonates of mothers with different maternal thyroid disorders were analysed.

RESULTS: We included 314 newborns of mothers with Hashimoto's thyroiditis, 171 with non-Hashimoto's hypothyroidism, 42 with Graves' disease, 12 with non-Graves' hyperthyroidism, and 190 neonates born to mothers without thyroid dysfunction. No demographic, clinical, and laboratory differences were observed between neonates from mothers with a thyroid disorder and healthy mothers. FT3 and fT4 correlated positively with gestational age ($p < 0.001$; $p < 0.001$) and negatively with maximum postnatal weight loss ($p = 0.043$; $p < 0.001$). High fT3 values were associated with lower maximum bilirubin levels ($p = 0.020$).

CONCLUSION: Despite an increased morbidity risk due to the transplacental exposure to maternal antibodies, most neonates born to mothers with thyroid disorders show normal postnatal development and thyroid function tests during the first days of life.

4. Erklärung des Eigenanteils

Die Studie wurde in der Sektion Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchgeführt.

Die Etablierung der Studie insbesondere das Stellen des Ethikantrags, das Auswählen der Probanden und der zu erhebenden Parameter erfolgte durch Dr. C.U. Ebenebe. Die Erhebung und Sammlung der Daten wurde durch mich übernommen. Die Überprüfung auf Diskrepanzen erfolgte durch Dr. C.U. Ebenebe und Dr. G. M. Fröschle.

Die statistische Auswertung wurde durch Dr. C.U. Ebenebe, Dr. G. M. Fröschle und mich durchgeführt.

Der Artikel „Thyroid function, thyroid antibodies and early postnatal development in neonates of mothers with thyroid disorders“ wurde durch Dr. G.M. Fröschle und mich geschrieben. Ich habe dabei insbesondere die Abschnitte „Results“ und „Discussion“ übernommen. Der Schreibprozess fand in enger Beratung und Supervision mit Dr. C. U. Ebenebe statt.

An der Gestaltung der Studie waren darüber hinaus Dr. M. Haddad, Dr. A. Perez, PD Dr. M. E. Blohm, PD Dr. P. Deindl und Prof. D. Singer beteiligt.

5. Danksagung

An erster Stelle möchte ich Dr. Chinedu Ebenebe für die gute Betreuung während der Entstehung dieser Arbeit danken. Für jegliche Fragen stand er immer kurzfristig zur Verfügung.

Weiterhin gilt mein Dank Prof. Singer für das Überlassen des Themas.

Besonders bedanken möchte ich mich in diesem Rahmen bei meinen Eltern Barbara und Detlef, die mich auf meinem Weg bedingungslos unterstützt haben und versucht haben alles möglich zu machen, um mir meine Träume zu erfüllen.

Auch ohne meine Schwester Jana wäre mein Werdegang mit großer Sicherheit anders verlaufen. Sie hat mich häufig auf den Boden der Tatsachen zurückgeholt und mir das ein oder andere Mal vor Augen geführt, was wirklich wichtig ist im Leben.

Zum Schluss möchte ich diese Arbeit meinem mittlerweile verstorbenen Opa Herbert widmen. Durch sein ehrliches Interesse und sein unermüdliches Fragen hat er mich sowohl im Laufe des Studiums als auch bei der Entstehung meiner Promotion immer zum Weitermachen motiviert, sodass ich meine Ziele nie aus den Augen verloren habe.

6. Lebenslauf

Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten

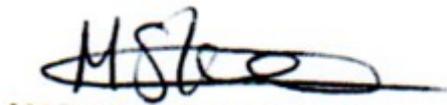
7. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'M. St.', written over a horizontal line.